

JAN 28 1921

VI^e Série. — Tome I.

N^o 11

ANNALES
DE
DERMATOLOGIE
ET DE
SYPHILIGRAPHIE

FONDÉES PAR A. DOYON

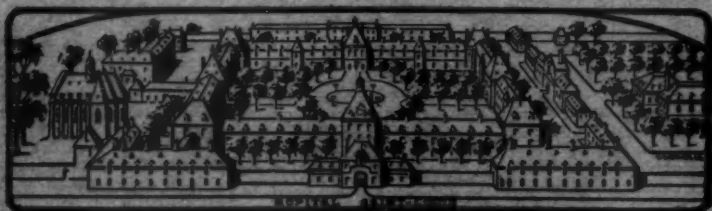
SIXIÈME SÉRIE

Publiées par

CH. AUDRY (Toulouse). — L. BROcq (Paris). — J. DARIER (Paris).
W. DUBREUILH (Bordeaux). — E. JEANSÉLME (Paris).
J. NICOLAS (Lyon). — R. SABOURAUD (Paris). — G. THIBERGE (Paris)

et P. RAVAUT (Paris)

RÉDACTEUR EN CHEF



MASSON ET C^{IE}, ÉDITEURS
LIBRAIRES DE L'ACADÉMIE DE MÉDECINE
130, BOULEVARD-SAINT-GERMAIN, PARIS

Adresser tout ce qui concerne la rédaction au D^r Paul RAVAUT, Rédacteur en Chef
17, rue Ballu, Paris IX^e. (Téléph. : Gutenberg 04.92).

Prix de l'abonnement pour 1921 (12 numéros à paraître)

France : 40 fr. ; Étranger : 45 fr.

Le numéro : 4 fr. — Changement d'adresse : 1 fr.

L'abonnement aux Annales de Dermatologie donne droit au service gratuit du
Bulletin de la Société de Dermatologie

PANSEMENT PERMÉABLE A L'AIR

GAZE-EMPLATRE

TULLE ADHÉSIF

Empêche la macération

des Tissus, active

la cicatrisation

EMPLATRES
ROGÉ - CAVAILLÉS
Aseptiques, Caoutchoutés, Fins, Souples, Adhésifs.

EMPLATRES

l'OXYDE DE ZINC.

ROUGE DE VIDAL.

VIGO fin, souple.

OLÉO-CADE (Huile de Cade décolorée).

PYROGALLIQUE, SALICYLIQUE, etc.

COLOPLASTRE ADHÉSIF en BOBINES.

ÉCHANT^{ons}. VENTE EN GROS. CORRESP^{ond} : CAVAILLÉS

34, Rue de TURIN, à PARIS.

Détail : Pharmacie, 9, rue du 4-Septembre, Paris et Phila.

HÉTÉROLYSINE

Voie thérapeutique en CAPSULES

BLENNORRAGIE - GOUTTE MILITAIRE

SÉROSITÉ URÉTRALE et VAGINALE

3 à 6 capsules par jour.

LABORATOIRE DE BIOTHÉRAPIE OLIVIERO

87, Rue Saint-Roch - PARIS

PHOSPHOGENE DE L. PACHAUT

Réalisation de la forme la plus efficace de la Médication Phosphorée : Épuisement, Faiblesse du
Système nerveux, Anémie. — Un sachet à déjeuner et à dîner. — 150, Boul^{levard} Maubert, Paris.

VALERIANE liquide de **L. PACHAUT**

La plus efficace des Préparations de Valériane. — La plus facilement acceptée par les Malades.
DE 1 A 6 GOUTTES A GÂTÉ PAR JOUR. — EN VENTE DANS TOUTES LES PHARMACIES.



qu
sic
né
na
tic
da
un

pre
an

54
tub
fam

l'ag
l'est
et c
le m
troi
trai

TRAVAUX ORIGINAUX

UN CAS DE XANTHOMES MULTIPLES DITS « EN TUMEURS » AVEC DIABÈTE CONCOMITANT CONTRIBUTION A L'ÉTUDE DES XANTHOMES

(Avec une planche hors texte et deux figures dans le texte)

Par le Docteur C. de GAMRAT, de Zürich

Les cas de xanthomes multiples sont relativement peu fréquents. Jusqu'à présent, on avait un peu l'habitude de les considérer comme des curiosités dermatologiques ; ils constituent, néanmoins, un des problèmes les plus intéressants et passionnants de la pathologie générale. — Nous n'avons pas la prétention d'apporter des données nouvelles, mais nous avons, cependant, le sentiment de faire œuvre utile en venant confirmer ici une doctrine récente, connue et admise par beaucoup d'auteurs.

..

Le malade P..., âgé de 40 ans, vint nous consulter pour la première fois au printemps 1916. Voici, brièvement rédigée, son anamnèse :

Antécédents héréditaires. — Père était très obèse ; mort à 54 ans de coma diabétique. Mère morte à 30 ans de méningite tuberculeuse. Un frère et une sœur bien portants. Dans la famille on n'a jamais constaté de maladies cutanées.

Antécédents personnels. — Pas de maladies d'enfance. Jusqu'à l'âge de 30 ans le malade a souffert de sensations de brûlure à l'estomac. Il faut ajouter ici qu'il a toujours été un fort mangeur et commis des abus et des erreurs de régime. Depuis sa jeunesse le malade souffre d'obésité et, depuis 7 ans, de diabète. Il y a trois ans, il a contracté la syphilis pour laquelle il est encore en traitement.

Maladie actuelle. — A commencé à l'âge de 33 ans, c'est-à-dire en 1913, par une éruption de petits nodules jaunâtres, aux coudes et aux fesses (deux à trois nodules en tout). A ce moment là, on avait déjà constaté la présence de sucre dans les urines et un médecin aurait conseillé au malade de suivre un régime anti-diabétique. Peu après, les nodules jaunes sont devenus plus gros et plus nombreux et, dans l'espace de quelques mois, ils ont acquis la grandeur et la distribution topographique qu'ils présentent encore aujourd'hui.

Etat actuel. — Nous avons devant nous un homme bien constitué, fort et très obèse. — Poids : 104 kg. — Poids : 80. — Pas d'œdèmes ni de tuméfactions glandulaires. — Les muqueuses, les ongles et les cheveux sont normaux.

L'arc sénile de la cornée fait défaut.

Le système nerveux central, les réflexes, la sensibilité générale et spéciale ne présentent rien d'anormal.

Les poumons n'offrent rien de particulier.

Le cœur est un peu gros (très probablement surcharge graisseuse).

Le foie comme la rate ne sont pas augmentés de volume.

L'examen des urines nous donne des indications fort précieuses. La coloration est jaunâtre, légèrement brunâtre, en tout cas trop foncée pour la polyurie existante. — Pas d'albumine, par contre 4 o/o de sucre, soit environ 200 gr. par 24 heures.

Urée : 0,58 o/o, soit 30 gr. par jour.

Acétone : traces.

Urobiline : en quantité très appréciable.

Le malade n'a jamais présenté de l'ictère. Les selles sont normalement colorées.

On constate chez lui une polyurie (5 litres par 24 heures), une polyphagie et une polydypsie assez marquées.

Sang :

| | |
|----------------------------------|----------|
| Leucocytes neutrophiles. | 67,3 o/o |
| Lymphocytes | 30,0 o/o |
| Eosinophiles | 1,6 o/o |
| Gros mononucléaires. | 0,8 o/o |
| Mastzellen | 0,3 o/o |

Cholestérine dans le sang : 0,38 0/0, c'est-à-dire forte *hypercholestérinémie*.

La réaction de Wassermann faite avant l'apparition des premiers accidents syphilitiques et aujourd'hui, après un traitement de trois ans, est complètement négative.

Etat cutané. — Le malade présente une éruption d'élevures papuleuses et tubéreuses, de coloration jaunâtre, aux coudes, aux genoux, aux fesses, à la partie postérieure des bras et aux jambes. — Ce sont surtout les parties du corps, exposées à une forte irritation mécanique, qui sont atteintes.

Le volume des éléments morbides oscille entre celui d'une grosse tête d'épingle et celui d'une noix. — Les nodules sont les uns sessiles, les autres légèrement pédiculés. Il y en a d'isolés, d'autres sont groupés de façon à former de véritables néoformations mamelonnées, comme aux coudes. Leur consistance est dure, fibreuse, à certains endroits comme cartilagineuse (voir fig. 1).



Fig. 1. — Xanthomes dits « en tumeurs », région du coude. Véritables néoformations saillantes et mamelonnées.

La coloration est typique, jaune d'or, avec un halo congestif qui disparaît à la vitropression.

Les élevures tubéreuses sont les unes superficielles, recouvertes cependant toujours d'une mince couche épidermique intacte, les autres profondes, formant de véritables nodosités sous-cutanées, adhérentes au périoste et aux gaines tendineuses, comme nous le voyons à la face antéro-externe du tibia (voir fig. 2).

Tous ces éléments morbides sont indolores, sensibles cependant à une forte pression.



Fig. 2. — Xanthomes dits « en tumeurs ». — Dépôts xanthomateux sous-cutanés de la jambe. Dépôts cutanés de la région du genou.

A noter ici que les paupières sont indemnes.

D'après l'examen clinique, nous nous trouvons en présence d'un cas de xanthomes multiples avec hypercholestérinémie, urobilinurie et diabète glycosurique.

*
* *

Ceci nous conduit à étudier de plus près l'*hystogénèse* de la cellule dite « xanthomateuse », la *pathogénie* du xanthome et ses rapports avec le diabète sucré. — Toutes ces questions, si captivantes d'intérêt, étaient entourées il n'y a pas bien longtemps encore de ténèbres presque impénétrables. C'est aux travaux de Pinkus et Pick, d'Erich Schmidt, d'Arning et surtout au Professeur Chauffard et à ses élèves, que nous sommes redevables de la lumière qui a été apportée à la connaissance exacte de ce domaine de la pathologie.

On est aujourd'hui d'accord pour admettre que la cellule dite xanthomateuse est d'origine mésodermique, c'est-à-dire conjonctive et peut être même, dans certains cas endothéliale (Arzt, Pinkus et Pick, Aschoff).

Cette cellule est sudanophile ; elle a une grande affinité pour les substances lipoides ou semi-lipoides, comme la cholestérine, qu'elle absorbe soit par phagocytose, soit par osmose, à l'état de colloïdes. Anitschkow a même appelé ces cellules « cholestérinesterphagocyten ». — Chargées de fines granulations lipoides, qui sont des éthers gras de la cholesté-

rine, elles présentent, à la lumière polarisée, le phénomène de la double réfraction.

Les anciens auteurs ont fait jouer à cette cellule dite xanthomateuse un rôle primordial dans la pathogénie du xanthome. Mais, déjà Jadassohn en 1904, au V^e Congrès de Dermatologie à Berlin, puis Pick et Pinkus, et tout dernièrement encore Erich Schmidt — qui a fait des recherches chimiques sur des xanthomes extirpés et des mensurations quantitatives de la quantité totale de cholestérine dans le sang — nous ont mis en garde de ne pas trop exagérer l'importance de la cellule xanthomateuse. Ces auteurs ont certainement eu raison, car le facteur étiologique principal, le rôle capital dans la pathogénie du xanthome est dévolu, non pas à la cellule xanthomateuse, qui n'est nullement une cellule spécifique, mais à la présence en excès dans le sang de substances lipoides, c'est-à-dire de cholestérine, à une *hyperlipodémie*, à une *hypercholestérinémie*. — Dans le cas qui nous occupe cette hypercholestérinémie est, en effet, très appréciable. C'est elle qui conduirait, par un *processus d'infiltration* à la *formation de dépôts cutanés de cholestérine*.

Certains auteurs, comme Arzt par exemple, sans nier l'existence d'un processus d'infiltration, admettent encore la possibilité de modifications et de transformations dans le protoplasma cellulaire.

Cette question de lipoides en pathologie et surtout d'hypercholestérinémie a été étudiée, tout spécialement, par le professeur Chauffard et ses élèves. Ce fût même une des questions les plus importantes qui aient été traitées au XIV^e Congrès français de Médecine, qui s'est tenu à Paris, au mois de mai 1920. — D'après cet auteur il y aurait, en dehors des origines alimentaires, deux variétés d'hypercholestérinémie : « l'une, passive, d'origine hépatique et relevant plus ou moins de la rétention biliaire, c'est-à-dire d'un trouble de fonctionnement du foie (formation anormale de cholestérine qui, n'étant plus éliminée normalement par la bile, passerait dans le sang); l'autre, active, d'origine endocrinienne, surrénale et ovarienne ». On pourrait ajouter ici une troisième forme que Arning et Lippmann ont décrite, tout récemment, sous le nom « d'hypercholestérinémie essentielle », sans troubles endocriniens ni hépatiques.

À la première variété — hypercholestérinémie passive — correspondrait surtout la formation de calculs biliaires et les dépôts

cutanés de xanthélasma et, de xanthomes. Toujours d'après Chauffard, les cholélithiasiques d'une part, les xanthélasmiques de l'autre, représenteraient les types les plus nets et les plus parfaits de l'hypercholestérimie.

La notion de — l'hypercholestérimie active —, endocrinienne, est par contre très contestée par certains auteurs qui, comme Arning, Bakmeister, Aschoff, ne considèrent pas les capsules surrénales et les ovaires comme des centres producteurs de cholestérine. Ils attribuent à ces organes un rôle tout à fait secondaire : ce seraient de simples endroits de dépôt, où s'accumulerait la cholestérine insuffisamment éliminée.

..

Reste encore la question du diabète. Nous croyons que son rôle, dans la pathogénie du xanthome, doit passer comme celui de la cellule dite xanthomateuse, complètement au second plan. Nous savons maintenant que l'hypercholestérimie peut avoir une origine hépatique, et il se pourrait, fort bien, que le diabète, lui également, eût la même origine et ne serait dû qu'à un trouble de fonctionnement du foie. La présence dans l'urine de l'urobiline en excès confirmerait cette manière de voir. Le processus pathologique serait le suivant : ou bien le sucre alimentaire ne serait pas suffisamment transformé en glycogène et passerait dans le sang et dans l'urine, ou bien il y aurait surproduction de glycogène qui ne serait pas totalement utilisé par l'économie et repasserait dans le sang sous forme de glucose.

En tout cas, l'entité morbide « xanthoma diabeticum » ou « diabetorum » n'a plus de raison d'être, car elle ne se différencie ni cliniquement, ni histologiquement, comme nous le verrons plus loin, des xanthomes multiples sans diabète.

Les auteurs qui admettent cette forme pathologique, prétendent qu'elle s'améliore, c'est-à-dire que les dépôts xanthomateux disparaissent, à mesure que le pourcentage de sucre diminue dans les urines. A plusieurs reprises nous avons essayé de soumettre notre malade à un régime antidiabétique très sévère. Nous avons réussi, pendant plus de six mois, à abaisser le taux du sucre à zéro, mais malheureusement nous n'avons pu observer le moindre changement, la moindre régression du processus xanthomateux. Ceci confirmerait notre manière de voir au sujet du *xanthoma diabeticum*.

*
*
*

Un mot encore sur la dénomination « *xanthomes en tumeurs* ». Ici, nous partageons entièrement la manière de voir de Arzt qui, dans son intéressante étude critique sur la question des xanthomes, propose de faire disparaître cette dénomination de la nomenclature dermatologique. Elle implique, en effet, l'idée d'un néoplasme, dans le cas particulier d'une tumeur bénigne, dont l'élément caractéristique serait la cellule xanthomateuse. Or, d'après ce que nous venons de voir, la théorie néoplasique du xanthome doit être une fois pour toutes abandonnée, car c'est uniquement à l'hypercholestérinémie et à l'infiltration consécutive de cholestérine, que nous devons les dépôts xanthomateux cutanés.

Une réserve doit cependant être faite ici à propos du xanthélasma des paupières, qui pourrait, éventuellement, faire exception à cette règle. Sa pathogénie devrait être encore tout spécialement étudiée, car elle ne nous semble pas répondre à la doctrine nouvelle. Sans vouloir affirmer le fait, nous avons néanmoins l'impression que cette affection est différente des autres xanthomatoses.

*
*
*

Etude histologique. — Avant de terminer ce mémoire, jetons encore un coup d'œil sur les nombreuses coupes histologiques que nous avons eu l'occasion d'examiner. Les préparations provenaient d'un nodule de la région du coude, que la complaisance du malade nous avait permis d'exciser.

L'image microscopique confirme en tous points, non seulement le diagnostic clinique, mais encore elle semble expliquer le processus pathogénique : il s'agit, en effet, d'une *infiltration* en masse, d'un véritable *dépôt de substances lipoides* où prédomine la *cholestérine*, et présentant le phénomène de la double réfraction. Les préparations colorées au Sudan III sont très démonstratives à cet égard (voir pl. I).

L'épiderme est aminci, mais entièrement conservé et intact. — La couche papillaire a disparu. Entre l'épiderme et la zone d'infiltration il y a une zone de séparation, normale, où on ne constate aucun processus inflammatoire.

L'infiltration cholestérinique est essentiellement constituée

dans le derme et se propage jusqu'au tissu cellulaire sous-cutané. Elle est nettement limitée au nodule xanthomateux, dont elle occupe les deux tiers externes. Le centre du nodule est moins riche en cholestérine, par contre le tissu fibreux y est plus développé. L'infiltration est avant tout *cellulaire* : nous voyons des cellules conjonctives fusiformes et polyédriques, à noyaux ovaires et cylindriques, à protoplasma vacuolé, parfois complètement *bourrées de granulations* ou plutôt de *gouttelettes anisotropes*. On a l'impression de se trouver ici devant de véritables éléments phagocytaires. — Par endroits, l'infiltration est si abondante qu'elle arrive à former de vrais *dépôts extra-cellulaires* de cholestérine occupant alors les mailles des travées fibreuses.

Nulle part, tant dans le cytoplasma que dans les noyaux, nous n'avons pu observer des phénomènes de dégénérescence cellulaire. — Ceci confirme notre manière de voir, que la présence de substance anisotrope, lipoïde (cholestérine) dans les cellules ne serait due qu'à un *processus d'infiltration* et nullement le résultat d'une altération dégénérative des cellules.

A côté de ces cellules conjonctives polyédriques et fusiformes, nous constatons la présence d'un tissu de réaction fibreuse, extrêmement abondant, et constitué par d'épais tractus conjonctifs. Les préparations Van Gieson sont très explicatives à ce sujet. On pourrait fort bien comparer le processus que nous avons sous les yeux, à un tissu de granulation se transformant avec le temps en tissu cicatriciel.

Ici, nous nous rangeons tout à fait à la manière de voir de Arning et de Blaschko qui considèrent cette réaction fibreuse comme secondaire et rejettent complètement la théorie des fibromes préformés (Pulvermacher) où se déposerait la cholestérine.

Dans toutes les coupes examinées nous n'avons pas trouvé de cellules géantes.

Un caractère très particulier et que nous avons constaté, à maintes reprises, dans toutes les coupes examinées est la présence, *autour des vaisseaux capillaires*, intra et extra-nodulaires, de véritables *manchons de granulations lipoïdes infiltrant leurs parois* (voir pl. I, fig. 2, 3, 4). Nous croyons devoir insister sur ce fait qui nous paraît être un argument de la plus haute importance en faveur de la théorie hypercholestérinémique du xanthome cutané. En effet, *les granulations lipoïdes qui se trou-*

veraient dans le sang, sous forme de cristaux liquides et de colloïdes, traverseraient les parois amincies des vaisseaux capillaires du derme et iraient constituer dans le voisinage, des dépôts de cholestérine. Là, les granulations agiraient comme des corps étrangers et provoqueraient des processus réactionnels dans le sens : 1) d'une phagocytose, rôle dévolu ici à certaines cellules conjonctives, spécialisées (cellules dites « xanthomateuses ») ; 2) d'une réaction fibreuse.

Ces cellules conjonctives qui phagocytent les granulations de cholestérine et qu'on pourrait appeler « cellules cholestérinophages », sont comparables aux cellules « urophages » qui absorbent les cristaux d'acide urique dans les tophi goutteux. — S'agit-il réellement de résorption phagocytaire ou de résorption par osmose, nous ne pouvons pas encore nous prononcer à ce sujet.

*
*
*

Nous ne voulons pas, dans le cadre limité de ce petit mémoire, nous étendre davantage sur cette question. Nous avons seulement cherché à exposer, aussi brièvement et clairement que possible, l'état actuel de nos connaissances au sujet de la pathogénie des xanthomes et nous nous sommes permis d'y ajouter quelques considérations et observations personnelles.

BIBLIOGRAPHIE

- ARNING, Ed. u. LIPPMANN, A. — Essentielle Cholesterinemie mit Xanthombildung. *Zeitschr. f. klin. Med.*, Bd. 89, Berlin, 1920.
- ABTZ, L. — Beiträge zur Xanthomenfrage. *Arch. f. Derm. u. Syph.*, Bd., CXXVI, 1919.
- ASCHOFF, L. — Zur Frage der Cholesterinester Verfettung beim Menschen, *Dermatologisch Studien*. Bd. 21, 1910.
- CHAUFFARD, Guy LAROCHE et GRIGAUT. — Lipoïdes en pathologie. XIV^e Congrès français de Médecine. *Presse médicale*, 36, 1920.
- JADASSOHN. — Hautkrankheiten bei Stoffwechselanomalien. V. intern. dermat. Kongress., Berlin, 1904.
- PINKUS, F. u. PICK, W. — Weitere Mitteilungen zur Lehre von den Xanthomen. *Arch. f. Derm. u. Syph.*, Bd., XCIX, 1910.
- PULVERMACHER, L. — *Berl. Dermat. Gesellschaft*, Dez., 1916.
- SCHMIDT, E. — Ueber die Bedeutung des Cholesterins für die Xanthombildung. *Derm. Zeitschr.*, Bd. XXI, 1914.

LÉGENDE DE LA PLANCHE I

Fig. 1. — Coupe d'un nodule xanthomateux de la région du coude. — Vue d'ensemble. — Infiltration cellulaire et extra-cellulaire de cholestérine. — Nombreuses travées fibreuses. — Coloration Sudan III. — Grossissement 50 : 1.

Fig. 2. — Infiltration de la paroi d'un vaisseau capillaire, extra-nodulaire, par les granulations de cholestérine.

Fig. 3. — *Idem*. Coupe longitudinale.

Fig. 4. — Infiltration d'un capillaire intra-nodulaire. — Les cellules conjonctives dites « xanthomateuses », bourrées de fines granulations de cholestérine forment comme un manchon autour du vaisseau. — Grossissement 500 : 1.

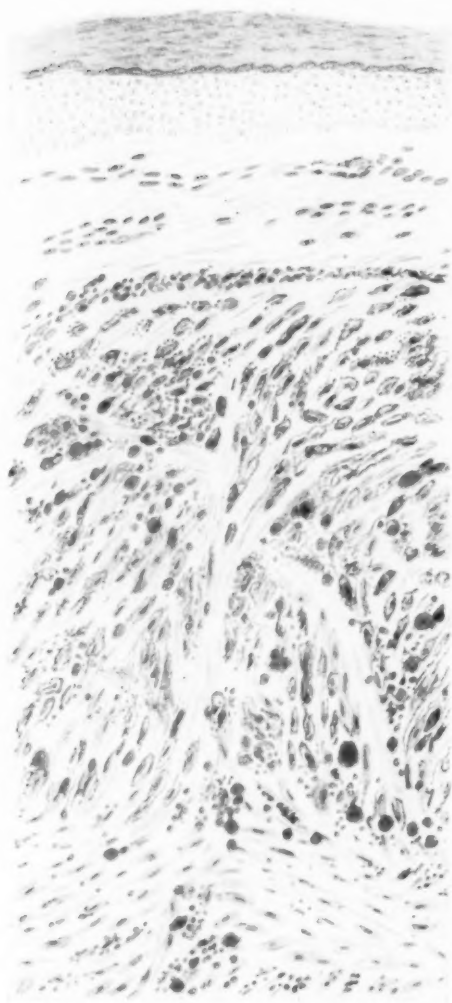


Fig. 1

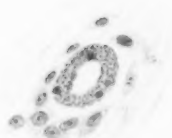


Fig. 2



Fig. 3

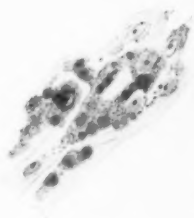
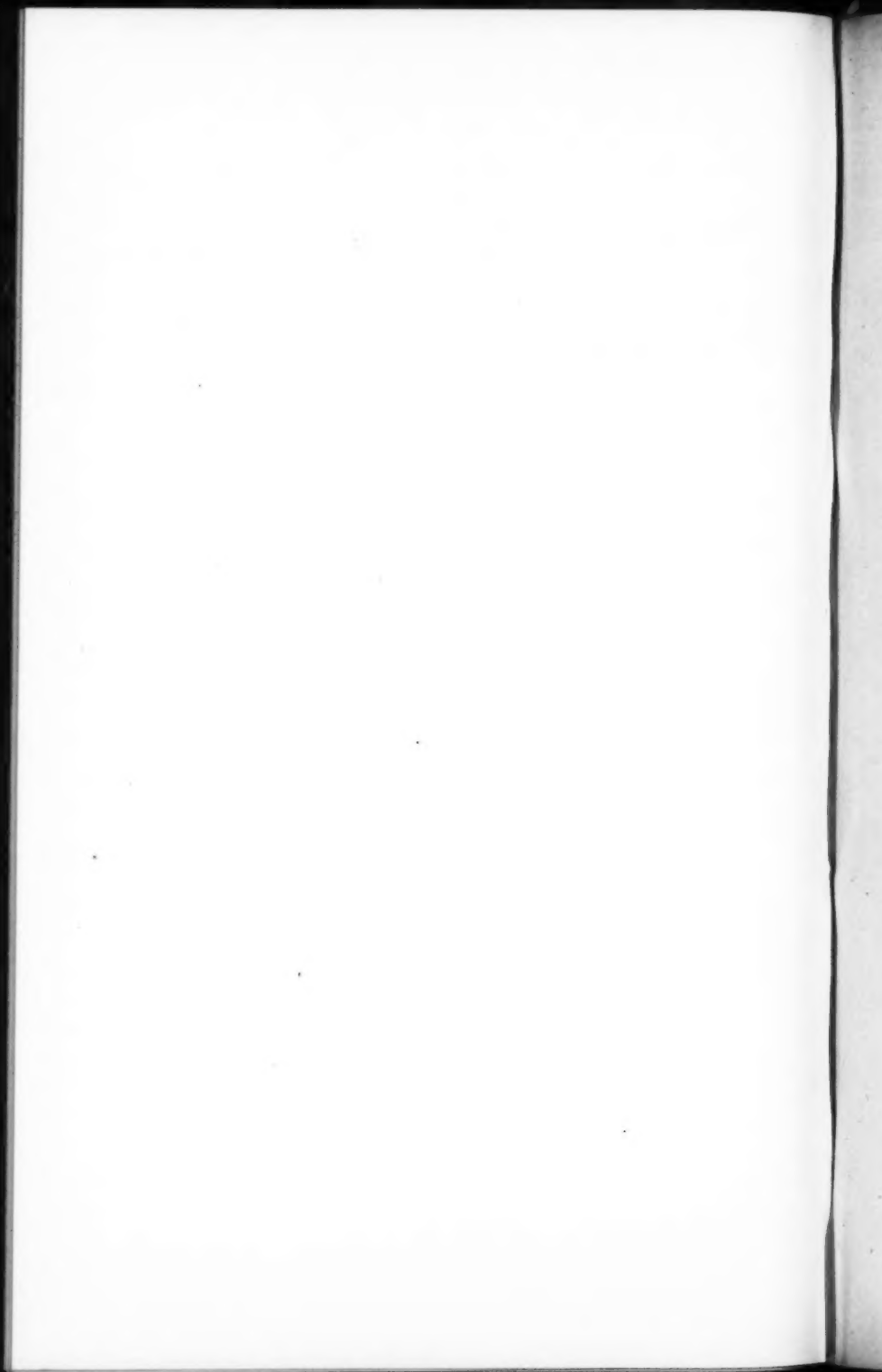


Fig. 4

Demonstr. Sc.



LE SÉRO-DIAGNOSTIC DE LA SYPHILIS

SON DEGRÉ DE PRÉCISION. CAUSES D'ERREUR INDÉPENDANTES DE LA MÉTHODE (FAUTES DE TECHNIQUE, VICES DE RAISONNEMENT). SES RÉSULTATS EN CLINIQUE.

L. SPILLMANN,
Professeur de Clinique
des maladies syphilitiques
et cutanées.

Par

PI. LASSEUR,
Docteur ès-sciences.

L'étude du séro-diagnostic de la syphilis a fait l'objet de publications aussi nombreuses que contradictoires. Pour certains auteurs, cet examen sérologique est la base du diagnostic et du traitement de la syphilis, pour d'autres, c'est une réaction qui, en raison de sa non-spécificité, « *serait presque toujours inutile et parfois dangereuse* ». Les résultats qui nous sont fournis, d'une façon constante, depuis plusieurs années, par ce séro-diagnostic, nous engagent à intervenir dans la discussion en exposant les recherches effectuées chez plusieurs milliers de malades atteints d'affections variées.

Avant de tenter l'interprétation clinique de la réaction de fixation de l'alexine, appliquée au séro-diagnostic de la syphilis, il était indispensable de connaître, au préalable, la valeur propre de cette réaction, sa signification physico-chimique, les facteurs qui la modifient. Il fallait, en particulier dans le cas de la syphilis, écarter ses facteurs, ou tout au moins calculer le degré de perturbation qu'ils jettent dans les résultats pour faire les corrections correspondantes et donner à la méthode toute la précision qu'elle comporte.

Nous n'avons pas la prétention d'avoir élucidé toutes les difficultés inhérentes à la fixation de l'alexine. Il en est, sans doute, qui ont échappé à notre observation. Il en est même que nous avons vues et dont nous n'avons pas abordé l'étude afin de limiter, le plus possible, l'exposé de ce mémoire.

Adversaires des méthodes qui consistent à masquer les difficultés au lieu de les résoudre, nous nous sommes efforcés de préciser les définitions. Mais nous ne croyons pas, de ce fait,

avoir contribué à répandre le goût des vaines discussions qui font perdre un temps précieux beaucoup mieux utilisé dans les recherches de laboratoire.

Nous avons divisé ce travail en deux parties. La première partie, que l'on pourrait dire théorique s'il était légitime d'opposer la pratique à la théorie, est la base scientifique et désintéressée, qui fournit aux applications leur appui et leur justification. La seconde partie est consacrée aux applications cliniques.

Si les chiffres de nos statistiques sont relativement peu élevés, ils ont, par contre, l'avantage de porter exclusivement sur des réactions faites par l'un de nous et contrôlées par un examen clinique ou anatomo-pathologique rigoureux.

I. — ETUDE DE LA RÉACTION DE FIXATION DE L'ALEXINE EN GÉNÉRAL ET DU SÉRODIAGNOSTIC DE LA SYPHILIS EN PARTICULIER

A. — *Considérations générales.*

Appréciation théorique d'une réaction biologique. — Bien souvent après avoir accordé une confiance illimitée aux résultats fournis par une méthode donnée, nous émettons des réserves de plus en plus nombreuses sur les services qu'elle peut rendre et elle finit alors, par n'avoir plus qu'un intérêt historique.

Cet état de choses n'est pas fatalement en relation étroite avec le principe même de la réaction incriminée. En effet, lorsqu'une découverte dans le domaine chimique, physique ou biologique nous paraît susceptible de conduire à un résultat pratique, nous voulons parer au plus pressé et nos efforts tendent surtout vers le résultat immédiat : l'application. Dans ces conditions nous attachons une importance très relative à l'étude du mécanisme de la réaction et à ses causes d'erreur. Toute expérimentation comporte des causes d'erreurs ; seul l'ordre de grandeur de ces dernières est variable. Or, si les lois établies pour des corps simples peuvent présenter des exceptions et offrir des anomalies, les approximations réagissant les phénomènes qui nous intéressent doivent offrir des anomalies beaucoup plus nombreuses. Les contradictions réelles ou apparentes ne peuvent donc pas être l'exception en biologie, et cela d'autant plus que nous ne

définissons pas toujours avec un soin suffisant les conditions de l'expérience.

Avant de rejeter définitivement une méthode, il nous paraît indispensable de comparer les écarts fournis par cette même méthode à ceux que comportent les procédés de mesures utilisés. Si les écarts sont de l'ordre de grandeur des fautes de mesures possibles, le principe de la méthode n'est pas en cause, c'est une question de technique ; il suffira, pour y remédier, d'augmenter la précision des mesures. Si les écarts sont en dehors des limites des fautes d'observation possibles, la méthode doit-être abandonnée. C'est dans cet esprit que nous avons étudié le séro-diagnostic de la syphilis.

Tout d'abord, nous nous sommes efforcés d'inscrire l'erreur systématique toujours dans le même sens en limitant le rôle des aides à la stérilisation en général. Et afin de préciser, dans la mesure du possible, l'importance du « *coefficient personnel* » nous avons effectué toutes les analyses de contrôle qui nous furent demandées par différents laboratoires.

A la documentation résultant de l'expérimentation personnelle, nous avons pu adjoindre quelques données complémentaires découlant des demandes de renseignements formulées par divers collègues s'occupant du séro-diagnostic de la syphilis. Les questions techniques qui nous ont été posées sont surtout instructives car elles nous ont montré, d'une part, à quels écueils peuvent se heurter ceux qui ont une conception trop simpliste de la fixation de l'alexine et, d'autre part, que le séro-diagnostic de la syphilis ne saurait offrir un gros intérêt pratique, si l'utilité d'une réaction médicale est liée à sa rapidité et à sa simplicité. Il en est tout autrement si on mesure l'importance d'une réaction aux services qu'elle peut rendre, abstraction faite des difficultés inhérentes à sa réalisation.

La base scientifique exigée par les recherches sérologiques est un fait banal. — Nous reconnaissons volontiers que le séro-diagnostic d'une infection, celui de la syphilis, en particulier, nécessite une éducation spéciale de la personne chargée de l'effectuer ; mais c'est là une exigence bien banale, commune à toute réaction chimique, physique ou biologique un peu délicate. Dans les recherches spectroscopiques, on n'arrive à une bonne concordance des décimales, qu'après des mois d'apprentissage ; de même l'établissement de la formule d'une substance ne peut

être réalisé que par des opérateurs ayant l'habitude des « *combustions* ». Enfin, dans les mesures de conductivité, les physico-chimistes non avertis fourniraient des chiffres approchés à 50 o/o près. Or, à notre connaissance, on n'a pas pour cela, renoncé à l'étude de la spectroscopie ou de la chimie-physique. On reproche volontiers à la fixation de l'alexine, d'être une réaction délicate, capricieuse et de sensibilité exagérée. Les bactériologistes qui ont eu l'occasion d'appliquer cette méthode au diagnostic indirect de l'infection savent au prix de quelles précautions il est possible d'obtenir des résultats corrects, et, de ce fait, ils sont tout disposés à approuver une critique qui les élève à leurs propres yeux. Mais ces reproches s'adressent à toutes les réactions sensibles, qu'elles soient physiques, chimiques ou biologiques.

Cependant on ne saurait nier l'importance du *principe de moindre action*. Et il est évident que tout le monde substituerait volontiers à la réaction de Bordet, une réaction plus simple plus rapide et plus précise. Mais l'expérience simple n'est-elle pas le fait du génie? Aussi, dans l'attente d'une telle œuvre, contentons-nous d'augmenter l'attrait des recherches sérologiques, en leur donnant une base qui permette d'interpréter les observations contradictoires, consignées dans la littérature sérologique. Car, si le conflit des hypothèses peut entretenir la vitalité de la science, la négation des faits conduit fatalement à la stérilité.

La sérologie est l'étude analytique des modifications humorales survenant dans l'organisme, sous l'action d'agents divers, et en particulier à la suite d'introduction de substances antigènes. Par l'origine que l'on attribuait à ces nouvelles propriétés des humeurs, la sérologie semblait avoir pour but, de donner une base expérimentale aux spéculations sur l'infection; mais malgré les faits acquis, elle est encore éloignée de cette fin. Par contre, elle embrasse actuellement un nombre de faits déjà considérables, et qui n'ont plus avec l'infection qu'un rapport lointain; aussi la sérologie mérite-t-elle de prendre place parmi les branches capitales des sciences biologiques.

Si la sérologie n'est plus simplement une science purement descriptive, elle n'est pas encore une science rationnelle.

La sérologie entre dans la phase de son évolution historique, phase commune à toutes les sciences expérimentales jeunes. Et c'est parce que l'on peut espérer ramener toutes les modifica-

tions humorales, résultant de l'introduction d'une substance antigène dans l'organisme, à des phénomènes physico-chimiques que certains auteurs nieraient volontiers l'existence des anticorps. Or, lorsque nous constatons une augmentation de tension superficielle, une diminution de charge électrique, etc. nous faisons l'analyse du phénomène mais nous ne démontrons pas à quoi sont attribuables ces variations de forces antagonistes. Nous ne sommes donc pas autorisés à affirmer, quant à présent, qu'elles ne trouvent pas leur origine dans certaines des substances hypothétiques connues sous le nom d'anticorps. Mais s'il nous est impossible actuellement de nier en bloc, l'existence des anticorps, nous pouvons tout au moins prévoir une réduction importante du nombre de ces entités hypothétiques. Telle paraissait bien être l'opinion de Nicolle et Pozerski en 1908 (p. 47) et telle est celle de J. Duclaux en 1920 (p. 238).

D'ailleurs, il y a bien longtemps que P. Vuillemin a montré l'intérêt qu'il y aurait à ne pas considérer les « *précipitines* comme des entités distinctes ayant pour fonction de précipiter. Sous cette réserve, nous admettrons que le langage est bien simplifié par l'emploi de substantifs pour désigner des qualités; et nous dirons que les *précipitines* spécifiques apparaissent à la suite de l'injection de divers microbes ». Il importe peu, au cours de ce travail, de désigner sous le nom d'anticorps, des entités distinctes ou des états physico-chimiques déterminés des humeurs, si on définit, au préalable, le sens que l'on entend donner au mot anticorps.

Et c'est parce que Bordet et ses élèves ont toujours eu le soin de préciser la valeur des termes qu'ils employaient, que les travaux de ces savants resteront comme des monuments impérissables de la littérature biologique. Mais s'il n'y a jamais eu de confusion dans l'esprit des fondateurs de la sérologie, il n'en serait peut-être pas de même pour le débutant qui limiterait sa formation scientifique à la lecture des manuels et à un stage de courte durée dans un laboratoire. La connaissance des travaux originaux fondamentaux nous paraît absolument nécessaire à qui se destine aux recherches sérologiques. Quant au rôle de la charge électrique, de la tension superficielle, de la viscosité et de l'osmose, dans l'« *agglutination* » et la fixation de l'alexine, il nous montre que la clinique, indispensable à l'interprétation des résultats de laboratoire, n'est que de peu de secours au sérologiste,

Dans ce mémoire où nous avons plus particulièrement en vue l'étude de la fixation de l'alexine, nous ferons remarquer que la connaissance de la réaction de Bordet-Gengou, comporte non seulement des données théoriques, mais aussi une expérimentation personnelle. Or, on ne peut guère espérer acquérir une notion bien précise de cette réaction en limitant ses recherches au sérodiagnostic de la syphilis. Nous dirons même plus, il ne nous paraît nullement indiqué de commencer l'étude de la fixation de l'alexine par la réaction de Wassermann. C'était aussi l'avis de notre camarade J. Dumas, lorsqu'il nous conseilla de nous familiariser avec la réaction de Bordet-Gengou, avant d'aborder l'étude des sérums syphilitiques. Nos recherches ont porté sur des matériaux très divers : Bactéries pathogènes, chromogènes ; éléments végétatifs, formes de repos (entospores), plastides vivants, plastides morts ; autolysat ; extraits : aqueux, alcooliques, cétoniques ; toxines solubles ; Champignons ; Plathelminthes, œuf humain ; albumines animales diverses ; hématies d'homme, de mouton, de chèvre, de bœuf, de porc.

B. — *La marche des phénomènes dans les réactions anticorps-antigène peut être représentée par des formules simples.*

L'un de nous (1) ayant repris successivement l'étude des différents complexes entrant dans la réaction de Bordet-Gengou est arrivé à une série de conclusions démontrant que dans les réactions anticorps-antigène, tout n'est pas accidentel et mystérieux. Dans les pages suivantes nous résumerons quelques-uns des principes intéressant le sujet que nous nous sommes proposé de traiter.

Lorsqu'on étudie la relation entre l'alexine et la sensibilisatrice dans l'hémolyse, la quantité de globules restant constante, on constate que le phénomène est absolument continu. La marche du phénomène peut être représentée par la formule suivante :

$$C_1(C_2 - a) = K \quad (1)$$

C_1 = Concentration de la sensibilisatrice,

C_2 = Concentration de l'alexine,

K et a = constante.

(1) LASSEUR in Rapport Caisse des recherches scientifiques, 1920. Un exposé détaillé des études faites par LASSEUR, sur l'agglutination et la fixation de l'alexine paraîtra prochainement.

De même, l'adsorption de l'alexine par le complexe anticorps-antigène, nous montre que pour des mêmes conditions de température, de pression et de temps, la quantité d'alexine adsorbée par l'unité de complexe anticorps-antigène, est fonction de la concentration en alexine. L'équation suivante :

$$C_1 = k C_2 + B \quad (2)$$

C_1 = alexine fixée,

C_2 = alexine libre,

k et B = constantes,

représente les droites fournies par l'expérience aux limites d'erreurs près.

Pour d'autres exemples, les courbes sont le mieux représentées par l'équation :

$$C_1 = k C_2^n + B. \quad (3)$$

C. — Fixation de l'alexine par le complexe anticorps-antigène.

La fixation de l'alexine est une réaction limitée. — Dans les deux premiers exemples ci-dessus, la loi simple est suffisante comme approximation du phénomène. Or, nous observerions des faits analogues dans d'autres réactions antigène-anticorps, mais ce serait sortir du cadre de ce mémoire que de faire l'énumération de toutes ces expériences.

L'examen de l'équation (2) montre que pour des valeurs de C_1 plus grandes que B , C_2 est positif; en d'autres termes lorsque les valeurs de l'alexine fixée sont supérieures à celle de B , il existe de l'alexine libre. Toute l'alexine n'est pas fixée. La réaction est donc limitée. La présence de faibles quantités d'alexine libre ne peut être mise en évidence que par l'emploi de techniques particulièrement sensibles. Mais il est des cas où le couple hémolytique ordinaire est suffisant pour déceler l'alexine libre; c'est l'exemple des systèmes pouvant fixer des quantités d'alexine égales à 15 ou 20 unités hémolytiques. Par conséquent, bien que dans les techniques ordinairement utilisées, hémolyse totale soit synonyme de non-fixation de l'alexine, ce fait n'est pas d'ordre général. Ainsi se trouve expliquée la façon dont se comportent certains complexes antigène-anticorps en présence de quantités croissantes d'alexine. Dans ces expériences, qui sont somme

toute, des variantes du protocole de Calmette et Massol, on observe une très grande série de tubes à hémolyse partielle précédant le tube à hémolyse totale. Une autre conséquence de la présence d'alexine libre est la production d'hémolyse partielle lorsqu'on prolonge considérablement le séjour à l'étuve de certains systèmes :

[Antigène + sensibilisatrice + alexine] [Hématies sensibilisées].

Cette hémolyse partielle ne saurait être attribuée à la dissociation du complexe : [Antigène + sensibilisatrice + alexine] car dans une opération bien conduite la réversibilité de la réaction est pratiquement nulle sous l'influence des variations de concentration ou de température (+ 5° à + 39° C.).

Pour des valeurs de C_1 plus petites que B, il n'y aura plus d'alexine libre. Il est vraisemblable que les valeurs de B pourraient être encore notablement abaissées. Mais, *a priori*, nous ne sommes pas autorisé à penser que ces valeurs puissent diminuer indéfiniment à mesure que se perfectionneront les méthodes de mesure. En effet, en chimie-physique, nombreux sont les exemples où les solutions diluées et concentrées ne se comportent pas rigoureusement de la même manière. D'ailleurs dans l'adsorption des colloïdes en solution suffisamment diluée, l'adsorption est totale. Mais abandonnons l'hypothèse et revenons aux faits. Nous constatons, pour des valeurs de C_1 plus petites que B, l'absence d'hémolyse partielle par suite du séjour prolongé à l'étuve, des systèmes :

[Antigène + sensibilisatrice + alexine] [Hématies sensibilisées].

Influence de la concentration. — De l'équation (2), nous déduisons encore que la quantité d'alexine fixée par l'unité de complexe antigène-anticorps est fonction de la concentration en alexine. C'est là une règle très générale dans les réactions antigène-anticorps et qui se vérifie dans un très grand nombre de cas, au moins pour des concentrations déterminées.

De même, la quantité d'alexine fixée, par des quantités croissantes d'antigène, la sensibilisatrice restant constante, augmente avec la quantité d'antigène utilisée. La règle qui régit le phénomène peut s'exprimer par l'équation :

$$C_3 = k C_2^n.$$

Lorsqu'on fait varier la sensibilisatrice l'antigène restant constant, la quantité d'alexine fixée augmente avec la quantité de sensibilisatrice utilisée ; mais pour arriver à superposer la courbe obtenue par l'expérience et celle fournie par l'équation, il faut recourir à une formule un peu plus compliquée.

Anomalies des solutions diluées. — Ainsi que nous le faisons pressentir plus haut, les solutions diluées (1) ne paraissent pas se comporter rigoureusement de la même façon que les solutions concentrées. Arrhenius et Madsen, avec les antitoxines ; Eisenberg et Volk, avec les « *agglutinines* », ont déjà observé des anomalies de ce genre.

Ces anomalies existent-elles réellement ou sont-elles la conséquence de l'imprécision de nos mesures dans cette région de la courbe ? Nous ne pouvons pas, ici, entrer dans la discussion de cette question sans poser du même coup l'hypothèse de la nature dualistique du phénomène. Nous nous bornerons donc à signaler que dans les conditions ordinaires d'expérience tout se passe comme si l'*adsorption* intervenait seule, le rôle de l'*absorption* paraissant être pratiquement négligeable. Nous ne pouvons nous désintéresser des solutions diluées car elles correspondent, somme toute, aux sérums très pauvres en sensibilisatrice, or, c'est surtout dans ce cas que joue le phénomène signalé par Calmette et Massol, celui des maxima. Aussi la recherche de traces de sensibilisatrice exige-t-elle des quantités extrêmement faible d'antigène, sous peine d'observer des hémolyses totales. C'est seulement à partir d'une certaine concentration en sensibilisatrice que la quantité d'alexine fixée croît à mesure qu'augmente la quantité d'antigène.

Action de la température. — La concentration n'est pas le seul facteur intervenant dans la fixation de l'alexine. Ainsi l'élévation de température augmente la quantité d'alexine fixée ; mais cette action est faible, elle est d'environ 1,5 à 2,5 o/o par degré, pour les températures comprises entre 22° et 39° C.

Action de la surface adsorbante. — La fixation de l'alexine

(1) A titre d'indication nous dirons que certains sérums d'animaux préparés réalisent des solutions diluées lorsque leur concentration atteint

$\frac{1}{1000}$; $\frac{1}{2000}$; tandis qu'un sérum syphilitique exige une concentration égale à $\frac{1}{100}$ ou $\frac{1}{50}$.

est encore sous la dépendance de la grandeur de la surface adsorbante. Ce fait acquiert une importance toute particulière lorsqu'il s'agit d'une dispersion dont il est possible de faire varier la grandeur de la phase dispersée. Tel est le cas des dispersoïdes obtenus par dilution dans l'eau d'extrait alcoolique ou cétonique. Et nos conclusions, sur ce point particulier, confirment les travaux antérieurs de Sachs et Rondoni, Vernes, Douris.

L'action de la surface adsorbante peut expliquer de nombreuses contradictions apparentes observées dans la littérature sérologique. En effet, à l'aide de techniques suffisamment sensibles, on constate que, pour des conditions déterminées de surface de contact (1), les *antigènes* les plus variés peuvent fixer l'alexine en présence de « *sensibilisatrice hétérologue* » (2). Mais la quantité d'alexine ainsi fixée est extrêmement variable. Le plus souvent elle est très faible et de ce fait passe inaperçue avec les méthodes de mesure habituellement employées; d'autres fois elle est plus importante et détermine un « *retard* » dans l'hémolyse; enfin elle peut devenir assez notable pour donner lieu aux « *réactions douteuses* » des auteurs. C'est à des phénomènes de ce genre qu'il faut attribuer les faits observés par Busson (1911), Meyer (1910-1911), Violle et Saint-Rat (3) (1919) et Craig (1917), Ronchèse (1919, pp. 23 et 24), etc.

En résumé, pour des surfaces de contact convenables, la fixation de l'alexine peut avoir lieu en présence de « *sensibilisatrices hétérologues* », mais la quantité d'alexine ainsi fixée (*fixation non spécifique*) est infiniment plus petite que la quantité d'alexine fixée en présence de *sensibilisatrices homologues* (*fixation spécifique*). D'où la nécessité de substituer à la notion d'analyse qualitative, celle d'analyse quantitative du phénomène ainsi que nous le verrons plus loin.

L'électrisation de contact, la tension superficielle et la pression osmotique interviennent incontestablement dans les réactions

(1) Voir LASSEUR, prochain mémoire.

(2) Pour faciliter le lecteur nous avons cru devoir conserver les termes de sensibilisatrice hétérologue, bien qu'ils ne répondent pas exactement à notre conception des faits. Pour nous *sensibilisatrice homologue*, *sensibilisatrice hétérologue* correspondent à des états particuliers des sérums. Par suite, le sérum de certains animaux sains, actuellement, peut présenter des états analogues et permettre ainsi une faible fixation de l'alexine.

(3) Voir SIMONIN. Introduction à l'étude des toxines vermineuses, pp. 273-276, Humblot, Nancy, 1920.

anticorps-antigènes. Mais, si nous faisons abstraction du point de vue doctrinal, il nous est impossible d'assigner un rôle prédominant à l'un ou l'autre de ces facteurs. Ainsi la règle, de la valence de l'ion flocculateur, de Perrin, se vérifie complètement. Cependant les charges électrostatiques ne suffisent pas à expliquer le phénomène. Par contre, nous pouvons prévoir les complications que pourra déterminer l'introduction de substances capables de faire varier la charge électrique, la pression osmotique et la tension superficielle.

L'importance de ces complications peut même augmenter, lorsque nous utilisons, non plus, des suspensions formées de granules très petits; mais des suspensions de plastides bactériens. Tel est le cas pour l'osmose, où nous aurons à tenir compte encore de la perméabilité de la membrane du plastide. On sait qu'il est possible de modifier le diamètre des pores de cette membrane et de ce fait d'accélérer, de ralentir ou d'empêcher le passage des substances se rendant au contact des micelles adsorbantes. De même, nous sommes conduits à attacher une importance toute particulière aux électrolytes. Si l'on veut éviter les complications, on ne devra donc pas utiliser des cultures en milieux liquides comme *antigène*. Il faut avoir recours aux suspensions de corps microbiens dans l'eau physiologique.

Les plastides bactériens seront soigneusement lavés. La soude et la potasse devront être prosrites du lavage de la verrerie; ces bases seront remplacées par des substances volatiles (alcool + ammoniacque, par exemple), dont les dernières traces seront chassées lors du chauffage à 180° C. Pour les mêmes raisons on utilisera du chlorure de sodium chimiquement pur et on rejettera tout vase en verre facilement attaqué. On « *vieillira artificiellement* » la verrerie neuve; mais l'idéal, on le devine aisément, consisterait dans l'emploi des vases de quartz.

Stabilisation par les « colloïdes protecteurs ». — De la stabilisation ou de la floculation par les électrolytes nous rapprochons la stabilisation par les « *colloïdes protecteurs* » (1). C'est à un mécanisme de ce genre qu'il faut rapporter le pouvoir « *antagoniste* » (Bordet), le pouvoir « *inhibant* » (Calmette et Massol)

(1) Les termes de *colloïdes protecteurs* impliquent fatalement une idée finaliste. Il serait donc infiniment préférable de leur substituer des termes exprimant le fait brut, indépendamment de ses conséquences utiles (protectrices) ou nuisibles ou indifférentes.

et le pouvoir « *anti-complémentaire* » de la majorité des auteurs. Il suffit de vaincre le pouvoir stabilisateur du sérum pour que la réaction s'effectue normalement. Souvent, un pouvoir sensibilisant plus ou moins accusé masque le pouvoir antagoniste, mais d'autres fois, ce dernier acquiert une importance considérable. Nous avons observé une exaltation de ces propriétés inhibitrices dans des sérums d'animaux hyperimmunisés, fait signalé antérieurement par Calmette et Massol, dans des sérums de malades atteints d'affections fort diverses. Ainsi le sérum des tuberculeux, cancéreux, scarlatineux, syphilitiques offre souvent un pouvoir antagoniste supérieur à celui des sérums provenant d'individus sains.

Le pouvoir stabilisateur du sérum, d'une part, la formation de complexes par les colloïdes d'autre part (fait sur lequel nous reviendrons ultérieurement) nous obligent à utiliser des sensibilisatrices hémolytiques (1) et des solutions alexiques aussi actives que possible. En opérant de la sorte, nous réduirons au minimum les quantités de sérum de cobaye et de sérum hémolytique dans le système fixateur. De même, le sérum dans lequel on recherche la sensibilisatrice, doit être utilisé en faible quantité. Certains auteurs ont cru devoir effectuer leurs recherches sur 0 cc. 5 de sérum, or il n'y a pas d'exemple où l'on ne puisse déceler une sensibilisatrice avec 0 cc. 05 de sérum s'il a été possible d'obtenir une fixation avec 0 cc. 5 de sérum. Tout se résume à une question de technique.

Affinité des molécules. — Enfin la fixation est sous la dépendance d'actions encore insuffisamment déterminées et désignées, provisoirement, par analogie avec ce que l'on observe dans l'adsorption des colloïdes sous le nom : d'affinité des molécules. Les variations de B dans l'équation (2) nous paraissent imputables à des phénomènes de ce genre ; mais par contre, elles ne trouvent pas leur origine exclusivement dans des différences d'affinité de l'alexine. Il existe des complexes anticorps-antigène, pour lesquels, quelle que soit l'alexine employée, la quantité d'alexine libre est toujours très grande. Pour ces complexes, on ne peut donc pas utiliser les techniques ordinaires, mais une

(1) Nous considérons comme sensibilisatrice active les sérums chauffés dont 0 cc. 001 à 0 cc. 0025 suffisent à sensibiliser un centimètre cube de globules (suspension à 5 o/o).

technique calquée sur les « *méthodes en retour* » de la volumétrie.

En première approximation, l'affinité des différents sérums alexiques n'est pas toujours rigoureusement identique. Par cette assertion nous n'avons pas l'intention de remettre en discussion l'hypothèse de l'unité ou de la pluralité de l'alexine (1). Nous nous bornons seulement à constater que les divers sérums alexiques paraissent se comporter de façons différentes vis-à-vis d'un même complexe anticorps-antigène. C'est ce qui ressort du moins du fait suivant : supposons une alexine A, dont 0 cc. 1 de la solution à 5 o/o, hémolyse l'unité de globules et une alexine B exigeant 0 cc. 1 d'une solution à 15 o/o pour déterminer l'hémolyse de la même quantité de globules. Mettons des quantités correspondantes d'alexine A et B (les volumes de A et B étant dans le rapport de 1 à 3) en présence de l'unité du complexe *antigène-anticorps*, nous constatons que la quantité d'alexine fixée dans les deux cas n'est pas la même. On observe rarement, il est vrai, des différences aussi notables que celles signalées pour les alexines A et B. Et, en général, les sérums de cobayes, adultes, mâles, sains, se comportent sensiblement de la même façon. Cependant, pour éviter toute complication possible, il est préférable d'utiliser un mélange de sérums de cobayes.

Formation de complexes d'adsorption. — Le mélange à parties égales, des sérums A et B cités plus haut, ne donne pas fatalement un produit d'activité égal à $\frac{5+15}{2} = 10$ o/o soit 0 cc. 1 d'alexine à 10 o/o. Il est possible que le mélange doive être utilisé à des concentrations de 7 à 6 et même 5 o/o. C'est là un fait d'ailleurs très général dans les phénomènes qui nous intéressent. Et à l'appui de notre thèse, nous citons l'exemple suivant : soit deux antigènes L (1) et N. L'unité d'antigène L en présence de 0 cc. 2 de sérum syphilitique, dilué au 1/100, fixe une quantité d'alexine égale à sept unités hémolytiques. L'antigène N dans les mêmes conditions ne fixe que trois unités ; or, le mélange à parties égales des antigènes L et N ne fixe pas

(1) D'autant plus qu'à notre sens, ces faits pourraient s'expliquer par un pouvoir stabilisant différent des divers sérums.

(1) Cet antigène était dû à l'extrême obligeance de M. LEGRoux, obligeance que l'un de nous a mise souvent à contribution, depuis 1910, dans les circonstances les plus diverses.

$\frac{7+3}{2} = 5$, mais sensiblement 7 unités hémolytiques. Ce fait est la conséquence de la faculté que possèdent certaines substances de former des complexes par adsorption. Nous pourrions multiplier les exemples de ce genre et montrer comment certains produits dépourvus de propriétés antigéniques deviennent immédiatement d'excellents antigènes lorsqu'on les met dans des conditions leur permettant de donner naissance à de grands complexes colloïdaux.

Relation entre l'alexine et la sensibilisatrice dans l'hémolyse de l'unité des globules. — Nous avons successivement étudié les différents facteurs intervenant dans la fixation de l'alexine. Nous ajouterons quelques mots sur les relations existant entre l'alexine et la sensibilisatrice (1) dans l'hémolyse de l'unité de globules.

Nous avons vu que la marche du phénomène pouvait être représentée (2) par l'équation :

$$C_1(C - a) = K. \quad (1)$$

Dans d'autres cas, les courbes sont mieux rendues par l'équation :

$$C_1C_2 - bC_1 - aC_2 = K. \quad (4)$$

L'examen de l'équation (1) montre que quelle que soit la quantité de sensibilisatrice utilisée, il est impossible d'obtenir l'hémolyse avec une quantité d'alexine inférieure à a . Cette concentration limite de l'alexine est évidemment variable avec les couples hémolytiques considérés. D'ailleurs des complications peuvent se produire : 1° lorsque le sérum de cobaye renferme une sensibilisatrice pour les hématies considérées; 2° lorsqu'il possède un pouvoir anti-sensibilisateur. Ce qui se traduit par l'introduction d'une nouvelle constante dans la formule, tel est le cas de l'équation (4). Dans cette équation, l'alexine et la sensi-

(1) Les équations ci-dessous se rapportent à des sérums hémolytiques, anti-mouton, anti-bœuf, provenant de lapins « préparés » à l'aide d'hématies correspondantes.

Je n'ai pas utilisé de sérum de cheval anti-mouton parce que tous les échantillons de sérum de cheval qui me furent gracieusement offerts, étaient tous additionnés de substances antiseptiques et de ce fait inutilisables pour des recherches de ce genre.

(2) La concentration des solutions étudiées a varié de 1 à 96.

bilisatrice exigent respectivement un minimum pour manifester leur action.

On sait, depuis les travaux de Bordet (1900), que l'unité de globules peut fixer des quantités variables d'hémotoxine (p. 269). Mais surtout, préoccupés d'éviter les conséquences d'une réversibilité problématique, les sérologistes ne prêtèrent qu'une attention distraite à ces recherches qu'ils considéraient comme des travaux de biologie pure sans importance pratique pour la sérologie. Or, les faits observés par le savant belge méritent de retenir particulièrement notre attention. En effet, des mesures indirectes (évitant les causes d'erreur inhérentes aux mesures directes) permettent d'exprimer de la façon suivante la règle de Bordet. La quantité d'alexine fixée par l'unité de globules sensibilisés est, pour certaines concentrations, fonction de la concentration en alexine. Par suite, les procédés de mesure de l'alexine libre, dans les systèmes fixateurs, basés sur l'emploi d'un excès de globules sont entachés d'erreur. La mesure de l'alexine libre, dans les systèmes fixateurs, exige donc des masses de globules aussi petites que possible. Après un dosage préliminaire, les solutions alexiques seront diluées pour les amener à des concentrations du même ordre de grandeur, et, à ce moment seulement, il sera possible d'effectuer un dosage définitif. Pour les mesures précises, il faudra répéter ces dilutions afin d'opérer sur des concentrations très voisines. En résumé, c'est par des approximations successives qu'il est possible de déterminer le titre exact d'un système fixateur, en alexine libre.

Les globules sensibilisés réactifs de l'alexine libre. — Dans la pratique courante, on ne paraît pas attacher une importance suffisante à la préparation de l'indicateur de l'alexine libre, car c'est ainsi qu'il faut concevoir le rôle des hématies sensibilisées. Et de ce fait nous devons donc nous inspirer des idées qui président à l'emploi des indicateurs en « volumétrie ». A ce titre, nous nous efforcerons tout d'abord de réaliser des suspensions homogènes, au sens bactériologique du mot. En d'autres termes, nos mélanges seront considérés comme homogènes, à l'échelle de nos observations, lorsque deux volumes très petits, pris en deux points quelconques du mélange renfermeront le même nombre d'hématies. Simple en apparence, la réalisation de telles suspensions offre plus d'une difficulté pratique, et, en ce qui

nous concerne, nous ne sommes parvenus à ce résultat qu'à partir d'une certaine concentration en hématies.

D'autre part, comme la résistance à l'hémolyse de différentes hématies d'une même prise de sang peut être variable, on a intérêt à ne conserver, dans la mesure du possible, que des hématies de même résistance.

L'indicateur de l'alexine doit être non seulement homogène, mais encore suffisamment sensible. Or, il est tout aussi facile d'obtenir des hématies sensibilisées, exigeant 0 cc. 1 d'une solution de sérum de cobaye à 1,5 ou 2 0/0 pour l'hémolyse totale d'un cc., que de préparer une suspension globulaire demandant 0 cc. 1 d'une solution de sérum de cobaye à 10 0/0.

Complications du phénomène dans l'hémolyse de globules insuffisamment lavés. — Nous ne pouvons, sans nous exposer à des redites, énumérer les différents facteurs intervenant dans l'hémolyse; nous nous contenterons d'attirer l'attention sur deux phénomènes que nous n'avons pas encore eu l'occasion d'étudier : 1° la fixation possible d'alexine par le sérum du sang dont proviennent les hématies; 2° la floculation des globules dans certaines réactions de fixation.

Gay (1905) s'inspirant des travaux de Gengou (1902) montre que « lorsqu'on mélange des globules incomplètement lavés (accompagnés en conséquence de traces d'albuminoïdes du sérum) avec les substances hémolytiques, un précipité prend naissance ». Ce précipité est capable de fixer pour son propre compte une fraction plus ou moins notable de l'alexine mise en jeu. Dans le cas particulier, la fixation de l'alexine a lieu suivant le schéma bien connu. Dans cette observation de Gay, les substances antigènes sont en quantités bien faibles, puisqu'elles se réduisent aux traces de sérum apportées par les globules. Mais il n'en est pas toujours ainsi, et parfois les substances antigènes peuvent exister en quantités importantes dans le système fixateur; c'est ce que l'on observe notamment dans la recherche de sensibilisatrices des sérums humains, à l'aide d'hématies humaines incomplètement débarrassées de leur sérum ambiant. Aussi dans ces conditions d'expérience, la fixation secondaire d'alexine peut-elle acquérir une importance toute particulière.

En résumé, l'hémolyse d'un volume v de globules insuffisamment lavés, exige une plus grande quantité d'alexine qu'un volume v d'hématies rigoureusement dépouillées du sérum

ambiant. Or, il est possible de réduire au minimum ces causes d'erreur, en injectant aux animaux et en utilisant pour la préparation des suspensions destinées à déceler l'alexine libre, des hématies soigneusement lavées. Peut-on, *a priori*, fixer le nombre des lavages des hématies destinées à l'hémolyse? La chose nous paraît impossible. En effet, dans un volume v de sang défibriné, additionné ou non, d'eau physiologique, il faut considérer le volume globulaire et le volume interglobulaire. Or, après centrifugation le volume interglobulaire n'est jamais nul, il est simplement plus ou moins diminué, suivant l'intensité de la centrifugation. De même, outre le sérum interglobulaire, on conçoit l'existence d'une zone de sérum périglobulaire, dont l'enlèvement exigera un certain temps de contact entre les globules et l'eau physiologique. Par suite, le nombre des lavages des hématies est subordonné à la valeur de la force centrifuge utilisée, à la durée de la centrifugation et au temps de contact préalable entre les globules et l'eau physiologique.

Action du temps de contact. — Nous venons d'étudier le côté statique de la réaction, il nous reste maintenant à envisager le point de vue cinétique, c'est-à-dire faire intervenir le temps au bout duquel tel ou tel état se trouve atteint. L'influence du temps de contact entre les différents complexes est bien connue des sérologistes et tous savent que la réaction n'est pas pratiquement terminée en un millième de seconde ainsi que cela s'observe dans la précipitation des sels. Cependant il n'est peut-être pas superflu d'attirer l'attention du lecteur sur l'impossibilité où l'on est d'établir un temps de contact uniforme pour toutes les fixations de l'alexine. Dans certains systèmes fixateurs, l'état final n'est atteint qu'après un temps double ou triple de celui nécessaire pour d'autres systèmes. La vitesse de la réaction est modifiée dans un sens ou dans l'autre par la nature de l'antigène, de la sensibilisatrice, de l'alexine, et très souvent par la quantité de sensibilisatrice utilisée. Aussi, dans les systèmes pauvres en sensibilisatrice, a-t-on tout intérêt à utiliser des quantités très faibles d'antigène (nous en connaissons déjà la raison) et d'augmenter le temps de contact des complexes *antigène-anticorps-alexine*.

Désirant rester dans l'étude des généralités de la réaction, nous étudierons brièvement une question de détail : les méthodes de mesures. Etant donnée la faveur dont jouit actuellement le

procédé des « gouttes », il nous paraît indispensable de rappeler combien le poids d'une goutte est une grandeur variable. Et nous ne concevons pas très bien comment un sérologiste utilisant 50 ou 60 pipettes dans sa journée puisse se mettre à l'abri des causes nombreuses et complexes qui modifient la forme et le volume des gouttes.

Mais si le procédé des gouttes ne peut, en aucune façon conduire à des déterminations précises, les mesures de trop petits volumes peuvent être entachées d'erreurs. Il est donc indispensable d'opérer sur des colonnes de liquide, telles que les erreurs de lecture soient pratiquement négligeables. Ce qui conduit à utiliser des solutions de concentration C/2, C/4 ou C/8, etc. (1).

D. — *Mécanisme de la fixation de l'alexine par le complexe anticorps-antigène.*

Analyse qualitative du phénomène. — Jusqu'ici nous nous sommes bornés à étudier les facteurs intervenant dans la réaction de la fixation de l'alexine, sans nous inquiéter du mécanisme par lequel elle est réalisée. L'analyse détaillée de ce mécanisme a été faite par Bordet et ses élèves en d'admirables travaux. A Bordet (1900) revient l'honneur d'avoir montré « que l'absorption des principes actifs par les globules doit être comparée aux phénomènes de teinture... », p. 269. Les espérances de l'auteur ont été largement dépassées et la restriction que lui dicta sa haute probité scientifique (2) n'a pas tenu devant les données acquises sur les phénomènes de teinture. Aussi, en 1920, opposa-t-il à la théorie de l'ambocepteur celle de l'adsorption. D'ailleurs, dès 1904, Bordet avait précisé le crédit qu'il entendait accorder à la doctrine de l'Ecole allemande en disant : « la théorie de la déviation du complément par l'ambocepteur est une légende », p. 620. Mais la puissance des mots est telle que la majorité des sérologistes acceptèrent comme fondée l'hypothèse d'Ehrlich et Morgenroth. Cette théorie est cependant non seulement en désaccord avec les faits, mais peu apte à représenter ou à suggérer les phénomènes. Elle a gêné considérablement le

(1) 0 cc. 1 d'une solution C renferme évidemment la même quantité d'éléments actifs que 0 cc. 2 d'une solution C/2, etc.

(2) BORDET. Sur le mode d'action des sérums cytolytiques et sur l'unité d'alexine dans un même sérum. *Ann. Inst. Pasteur*, t. XV, p. 306, 1901.

développement de la sérologie durant les vingt dernières années et incontestablement, son évidente stérilité aurait dû la faire abandonner depuis longtemps.

Analyse quantitative du phénomène. — Quelle que soit l'importance des travaux de Bordet, il est juste de citer, en raison de la différence de raisonnement, l'analyse quantitative du phénomène faite par Calmette et Massol. C'est là une notion nouvelle et des plus fécondes. Il ne faut donc pas, comme le font certains sérologistes, limiter l'importance des travaux de ces deux savants à une question toute accessoire de technique. Celle-ci doit être modifiée et adaptée aux conditions de l'expérience (1).

C'est en nous inspirant des travaux de Bordet, Calmette, Nicolle, Cotton et Mouton, Victor Henri, Perrin, J. Duclaux, etc. et des données acquises sur les colloïdes et l'adsorption en général, que nous avons étudié la fixation de Bordet-Gengou.

Expression de la réaction. — Les séries étant établies, les courbes ont été étudiées par MM. Paul Vuillemin fils et Hubler, il serait donc difficile de nous accuser de complaisance dans le cas particulier. Nous avons dans quelques cas, obtenu la formule de Freundlich, à une constante près, mais le plus souvent c'est l'équation d'Henri, à une constante près, qui a le mieux représenté les courbes fournies par l'expérience. Nous ne ferons pas ici l'étude critique de la nature dualistique du phénomène. D'ailleurs certains physico-chimistes se demandent si les notions de solution et d'adsorption sont suffisamment distinctes de celles de combinaison. Mais « *il y a surtout une querelle de mots* » et dans l'état actuel de la science, rien d'essentiel ne dépend de la solution que l'on donne à ce problème.

(A suivre).

(1) Nous avons eu l'occasion d'appliquer le principe de Calmette et Massol, à l'aide d'une technique bien différente de celle décrite par ces auteurs

Réunion annuelle de la Société de Neurologie

9. et 10 Juillet 1920

FORMES CLINIQUES DE LA SYPHILIS NERVEUSE ET LEUR TRAITEMENT

(Suite)

TROISIÈME PARTIE

Diagnostic humoral

M. J.-A. SICARD, *rapporteur*. — Je n'envisagerai parmi les réactions humorales que celles qui sont les auxiliaires indispensables du diagnostic clinique.

I. — LES QUATRE RÉACTIONS HUMORALES

L'étude des quatre réactions humorales comprend :

1^o L'examen du sang au point de vue B.-W. ;

2^o, 3^o, 4^o L'examen du liquide céphalo-rachidien dans sa cytologie. — dans sa réaction albuminique — et dans les résultats du B.-W.

On a coutume, à l'étranger, d'interroger encore une cinquième réaction, dite de Lange, réaction à l'or colloïdal sur le liquide céphalo-rachidien qui contribuerait à distinguer humoralement la syphilis nerveuse banale de la syphilis de la paralysie générale. La réaction de Lange est basée sur les modifications de couleur de l'or colloïdal. L'or colloïdal a une belle couleur pourpre intense qui se modifie suivant la qualité du liquide céphalo-rachidien. Le liquide céphalo-rachidien normal ne modifie pas la couleur rouge et ne précipite pas l'or colloïdal. Cette réaction est d'une préparation difficile et d'une exécution délicate.

II. — LE CRITÉRIUM HUMORAL DE LA NEURO-SYPHILIS

Il n'est qu'un critérium de certitude de la neuro-syphilis, c'est la constatation positive dans le liquide céphalo-rachidien de la réaction de B.-W. Cette réaction est, dans certains cas cliniques à diagnostic hésitant, d'un intérêt si puissant, qu'elle demande alors un contrôle méthodique. Nous

avons proposé de la répéter, dans les cas litigieux, à deux ou trois reprises différentes, chaque ponction lombaire étant séparée de la précédente par dix ou quinze jours d'intervalle et le liquide céphalo-rachidien étant soumis au contrôle des différents procédés classiques du laboratoire. La réaction du liquide céphalo-rachidien est moins sujette à une interprétation erronée que celle du sang. Les anticorps du liquide céphalo-rachidien paraissent plus stables que ceux du sang.

On comprend dans ces conditions que les réactions rachidiennes positives de B.-W. aient une valeur quasi-intégrale entre les mains d'un opérateur expérimenté.

III. — PARALLÉLISME OU DISSOCIATION DES TROIS RÉACTIONS RACHIDIENNES

La réaction de B.-W. est toujours accompagnée d'hyperalbuminose rachidienne et à peu près toujours de lymphocytose. Je n'ai noté qu'un seul cas où l'albumine et la lymphocytose rachidienne, toutes deux restant au taux physiologique, s'accompagnaient d'un B.-W. positif. Il s'agissait d'un paralytique général que nous avons examiné avec Ravaut, le B.-W. rachidien était positif et pourtant le taux de l'albumine restait normal ainsi que celui des lymphocytes. Mais cette déficience de l'albumine n'avait été que passagère chez ce paralytique général et rapidement l'hyperalbuminose et l'hypercytose réapparaissaient de nouveau au cours des examens rachidiens ultérieurs.

IV. — ORDRE D'APPARITION DES TROIS RÉACTIONS AU COURS DE LA NEURO-SYPHILIS. LEUR CHRONOLOGIE DE DISPARITION SOUS L'INFLUENCE D'UN TRAITEMENT.

Il serait intéressant de savoir quelle est celle de ces trois réactions ; albuminique, cytologique ou d'anticorps qui précède les autres au cours de la syphilis nerveuse : ou si toutes les trois apparaissent conjointement au sein du liquide céphalo-rachidien. Mais nous n'avons pu avoir de données tout à fait démonstratives à cet égard. Il nous semble cependant que dans les cas à symptômes cliniques nerveux légers l'albumine apparaît la première en date, puis l'hypercytose et enfin le B.-W. lorsque les signes cliniques se précisent.

Sous l'influence du traitement syphilitique, la réaction de B.-W. se modifie la première, puis celle de la lymphocytose rachidienne, et en dernier lieu, l'albumine rachidienne. Les hypercytoses et hyperalbuminoses rachidiennes peuvent même persister isolément et presque indéfiniment au cours de la syphilis tertiaire avec un B.-W. négatif, tandis que le B.-W. rachidien, en dehors de toute association cyto-albuminique, ne saurait rester isolé que très passagèrement. Les lymphocytoses résiduelles que nous avons décrites dans la neuro-syphilis ne sont pas exceptionnelles. Par contre, on ne saurait trouver un B.-W. résiduel.

V. — RÉDUCTIBILITÉ OU IRRÉDUCTIBILITÉ DU B.-W. SANGUIN ET RACHIDIEN DANS LA NEURO-SYPHILIS. L'IRRÉDUCTIBILITÉ DU B.-W. RACHIDIEN DANS LA PARALYSIE GÉNÉRALE. DOSAGE DE L'INFECTION SYPHILITIQUE RACHIDIENNE.

L'irréductibilité du B.-W. rachidien semble lié au processus de paralysie générale. Le degré de virulence de l'infection syphilitique du liquide céphalo-rachidien peut s'apprécier par la précocité d'apparition ou la rapidité de réapparition du B.-W. sanguin lorsque celui-ci avait été au préalable négatif ou rendu négatif dans le même milieu sanguin.

VI. — LES RÉACTIONS HUMORALES RACHIDIENNES DE LA SYPHILIS PEUVENT-ELLES EXISTER INDÉPENDAMMENT DE TOUT SYMPTÔME CLINIQUE ?

Peut-être quand existent seuls l'hyperalbuminose rachidienne et l'hypercytose rachidienne; non quand le B.-W. rachidien est positif. En règle générale, les lésions méningées ne précèdent pas la réaction parenchymateuse; elles l'accompagnent ou la suivent. Il n'est nullement prouvé que la méningite secondaire de la syphilis prédispose à l'éclosion du tabès ou de la paralysie générale.

VII. — LA PONCTION LOMBAIRE COMME MOYEN DE CONTRÔLE DOIT-ELLE ÊTRE UTILISÉE FRÉQUEMMENT CHEZ LES ANCIENS SYPHILITIQUES, MÊME EN DEHORS DE TOUT SIGNE CLINIQUE NERVEUX.

Non, parce que dans les cas les plus graves de neuro-syphilis, tabès ou paralysie générale, par exemple, la réaction méningée ne devance pas la lésion parenchymateuse mais la suit. Cependant nécessité absolue, à la moindre suspicion clinique, de procéder à la ponction lombaire à titre de contrôle diagnostique et de direction thérapeutique.

MM. JEANSELME et MARCEL BLOCH. — Nous ne pouvons qu'appuyer l'opinion des auteurs qui font de la réaction positive du liquide rachidien le seul signe humoral de certitude de la neuro-syphilis. Le parallélisme habituel de cette réaction avec l'hyperalbuminose et l'hypercytose, ne signifie pas qu'elle est liée à ces dernières, du moins quant à leur quantité. Les cas d'hypercytose ou d'hyperalbuminose isolée chez d'anciens syphilitiques ne sont pas un signe certain de neuro-syphilis évolutive.

Par contre, dans des cas de neuro-syphilis indubitable, le Bordet-Wassermann rachidien peut exister isolé sans hypercytose ni albuminose notable (un cas : albumine, 0,10; Bordet-Wassermann = positif maximum) à plusieurs ponctions successives, et sans aucun lien avec le Bordet-Wassermann sanguin. Le fait est relativement fréquent.

Le traitement quotidien par injection de 0,15 novarsénobenzol (Sicard) améliore l'état clinique et commence à faire fléchir le Bordet-Wassermann.

Pour avoir cette valeur diagnostique, le Bordet-Wassermann positif doit être constaté à plusieurs ponctions successives. Il existe en effet, en dehors de toute neuro-syphilis, dans des cas de liquides hypertendus et hyperalbumineux (compressions cérébrales ou médullaires. — Cl. Vincent) et après des hémorragies méningées chez des syphilitiques. Mais ce n'est alors qu'à une première ponction; une deuxième, à quelques jours d'intervalle, montre une réaction négative).

Le critérium humoral d'amélioration ou de guérison sera donc fourni seulement par la réductibilité ou la disparition du Bordet-Wassermann rachidien. Il nous a semblé, que, dans certains cas, à l'inverse des cas invoqués par le rapporteur, la réaction de Bordet-Wassermann rachidienne apparaissait avant la cyto et l'albuminose pathologiques et disparaissait après elles.

M. LONG (de Genève). — Pour ma part, je ne me rappelle pas avoir vu de *tabes dorsalis* sans lymphocytose; par contre, dans la paralysie générale, j'ai constaté à plusieurs reprises l'absence de cette réaction.

Cette anomalie mérite donc d'être relevée et il semble établi que dans des cas, rares il est vrai, de *paralysie générale progressive*, on peut trou-

ver une *hyperalbuminose rachidienne sans lymphocytose*, c'est-à-dire une dissociation albumino-cytologique comparable à celle du syndrome de compression, décrit par Sicard et Foix, mais dans des proportions bien différentes, puisque l'hyperalbuminose est massive dans ce dernier syndrome et de faible ou moyenne intensité dans la syphilis nerveuse chronique.

M. B. DUJARDIN, agrégé à l'Université de Bruxelles. — Je vous remercie de l'honneur que vous m'avez fait en m'admettant à vous exposer succinctement mes idées sur la *perméabilité méningée aux anticorps syphilitiques*.

Il règne encore un désaccord au sujet de l'origine des anticorps syphilitiques du liquide céphalo-rachidien.

Si l'on se rappelle d'une part que toutes les substances normales ou anormales qui peuvent apparaître dans le liquide ont une origine sanguine, l'on serait tenté logiquement d'admettre que les anticorps syphilitiques doivent avoir la même origine. Et d'autant plus que ces anticorps n'apparaissent pas seuls dans le liquide mais sont très généralement accompagnés d'autres substances (albumines, globulines, sensibilisatrices, etc.), dont l'origine est indéniable.

Mais il y a à cette hypothèse logique une objection importante en apparence. Il existe en effet des cas nombreux de syphilis nerveuse (tabes, neuro-récidives, paralysies générales traitées) où la réaction Bordet-Wassermann du sang est négative et celle du liquide positive au contraire. Mais si nous y voyons de plus près, ces cas ne nous permettent nullement de conclure qu'il n'y a pas d'anticorps dans le sang et qu'il y en a seulement dans le liquide.

Le sérum et le liquide sont des milieux qui ne sont nullement comparables. Le liquide est un milieu presque idéal pour les phénomènes physiques de la réaction de Bordet-Wassermann; au contraire, le sang est un milieu très défavorable pour cette réaction. Il contient en effet beaucoup d'albumines (70 gr. par litre), or, un milieu albumineux entrave les phénomènes d'absorption (Bordet et Parker Gay); de plus, le sérum contient des sensibilisatrices normales qui sursensibilisent les globules de mouton utilisés dans la réaction et influencent la réaction dans le sens de l'hémolyse.

Une expérience simple met en évidence cette différence de milieux que sont le sang et le liquide.

Prenons d'un liquide céphalo-rachidien contenant des anticorps syphilitiques la quantité juste nécessaire pour obtenir une réaction de Bordet-Wassermann positive; mêlons à cette quantité de liquide, 0,2 cc. de sérum chauffé d'un sujet non syphilitique; opérons la réaction de Bordet-Wassermann sur le mélange. La réaction sera négative.

L'action entravante du sérum apparaît ainsi nettement, elle peut être telle qu'elle peut annihiler l'effet de 3, 4 ou 5 quantités d'anticorps qui, prises isolément, donneraient dans le liquide une réaction positive.

J'ajouterai que l'on peut démontrer par une méthode indirecte que ces cas où la réaction de Bordet-Wassermann est négative dans le sang, mais positive dans le liquide, contiennent effectivement des anticorps syphilitiques, mais en quantité insuffisante pour triompher de l'action entravante du sérum.

On peut comprendre dès lors que dans un cas de syphilis nerveuse présentant primitivement la réaction de Bordet-Wassermann du sang et du

liquide positive, et le traitement venant à diminuer la quantité des anticorps, la réaction de Bordet-Wassermann du sang sera appelée à disparaître avant celle du liquide.

Au point de vue qui nous occupe, nous voyons ainsi que ces cas à Bordet-Wassermann négatif dans le sang et positif dans le liquide ne sont plus une objection — la seule qui existait du reste — à la théorie rationnelle de l'origine toujours sanguine des anticorps du liquide.

S'il en est ainsi, messieurs, par quel mécanisme les anticorps syphilitiques passent-ils du sang dans le liquide ? Nous pouvons répondre à cette question.

Aussi longtemps que les méninges restent normales ou ne présentent que de légères réactions, les anticorps du sang, parfois extrêmement abondants, ne passent pas dans le liquide. Mais une réaction méningée importante vient-elle dans ces conditions à se produire et nous voyons aussitôt cette imperméabilité des méninges faire place à une perméabilité pour ces mêmes anticorps. Ceux-ci apparaissent dans le liquide.

Ces réactions méningées sont inflammatoires. Elles sont très habituellement le fait même de l'infection syphilitique, mais la perméabilité pourra tout aussi bien s'établir s'il s'agit d'une réaction méningée provoquée par une infection banale ou même simplement par un irritant chimique (injection d'eau distillée dans le sac lombaire).

Nous acquérons ainsi une notion, me semble-t-il, importante. C'est qu'il y a une relation entre la perméabilité méningée aux anticorps syphilitiques et l'inflammation méningée.

Ne peut-on espérer mesurer l'importance de l'inflammation méningée par le degré de perméabilité méningée ?

Des recherches déjà longues me font admettre que l'on peut résoudre affirmativement la question : le degré de perméabilité méningée indique l'importance du processus méningé.

Comment mesurer le degré de perméabilité méningée ?

En dosant la quantité des anticorps du sang et du liquide, par la méthode de dilution, qui consiste à rechercher la quantité minima de sérum d'une part et du liquide d'autre part, donnant une réaction de Bordet-Wassermann positive, toutes les conditions de l'expérience restant les mêmes. Le rapport qu'il y a entre ces résultats, nous l'appellerons : index de perméabilité.

Exemple : un sérum donne la réaction positive à la dilution 1/10, le liquide du même sujet à la dilution 1/2, nous dirons que l'index de perméabilité égale 1/5.

Voyons directement les résultats que nous donne l'étude de l'index de perméabilité dans les trois grandes classes d'affections nerveuses syphilitiques.

Opposons tout d'abord la paralysie générale à la syphilis cérébro-spinale.

Dans la paralysie générale, la perméabilité méningée est très élevée, l'index élevé, généralement plus grand que 1/10 ; la quantité d'anticorps du sang et du liquide est élevée.

Dans la syphilis cérébro-spinale, la perméabilité méningée est minime, l'index de perméabilité nul ou réduit, généralement inférieur à 1/10. Nous avons ainsi un critérium biologique permettant de distinguer ces deux processus.

Nous savons quelles difficultés cliniques peut rencontrer le diagnostic différentiel entre paralysie générale et syphilis cérébrale et les critères

biologiques (y compris la méthode de Lange) n'ont jusqu'à présent pas donné satisfaction.

Il faut signaler immédiatement ici qu'il existe des syphilis cérébrales à fortes réactions méningées où la perméabilité méningée peut être grande et l'index aussi élevé que dans la paralysie générale ; mais nous avons un moyen simple de trancher le diagnostic différentiel. C'est l'épreuve thérapeutique.

Dans le cas de syphilis cérébrale, l'index élevé est immédiatement influencé par quelques injections arsenicales, l'index est essentiellement modifiable.

Dans le cas de paralysie générale, l'index reste immuable, quelle que soit l'importance du traitement.

En définitive, nous pouvons donner à la paralysie générale et à la syphilis cérébro-spinale les caractéristiques suivantes :

Paralysie générale : index élevé, peu ou pas influençable par l'épreuve thérapeutique ;

Syphilis cérébro-spinale : index généralement nul ou réduit, rarement élevé et dans ce cas facilement modifiable par l'épreuve thérapeutique.

Je terminerai en vous disant un mot de l'index de perméabilité du tabes.

Comme vous pouvez vous y attendre, il est impossible de caractériser à ce point de vue le tabes. Ce qui n'a rien d'étonnant. Nous comprenons dans le groupe des tabes des formes qui, syphiligraphiquement, sont très différentes. Les unes se compliqueront de paralysie générale, les autres de syphilis cérébro-spinale, d'autres d'affections aortiques ou viscérales. Chacune de ces complications donnera à l'index son allure dominante.

Les tabes purs, les méningomyélites postérieures, sans complication, correspondant aux tabes classiques à grande longévité et à progression lente, ont comme caractéristique un index élevé, mais un faible taux d'anticorps correspondant souvent à une réaction de Bordet-Wassermann négative dans le sang.

Les tabes qui s'écartent de cette formule typique seront suspects d'être compliqués. Et pour ne vous en citer qu'un exemple, il m'a été possible, sur le seul vu de l'index de perméabilité et du taux des anticorps, de faire à trois ans de distance le diagnostic prévisionnel de paralysie générale dans un cas de tabes.

Voilà, messieurs, rapidement exposés, les résultats pratiques que l'on peut attendre de cette conception de la perméabilité méningée aux anticorps. Je serais trop heureux si elle pouvait vous retenir un instant et être jugée digne de votre contrôle.

M. Crocq (de Bruxelles) a eu l'occasion de vérifier anatomiquement les expériences de M. Dujardin qui se sont toujours montrées exactes. Ces expériences ne sont pas superflues, car tous les signes sérologiques ne sont pas absolument certains. M. Crocq a vu le Bordet-Wassermann rachidien devenir négatif pendant un assez long temps au cours de paralysie générale et personnellement, il se base pour faire le diagnostic de paralysie générale surtout sur les troubles caractéristiques de la parole.

M. F. Morr (de Londres). — De l'étude d'un grand nombre de cas de maladie du sommeil, je tire la conclusion qu'il y a de nombreux points de ressemblance histologique entre elle et la paralysie générale, ne serait-ce que l'inflammation chronique des méninges traduite par la présence dans

le liquide céphalo-rachidien de lymphocytes, de cellules plasmatiques et endothéliales et par la prolifération des cellules névrogliales.

La cause de cette périvascularité est la présence du tréponème dans la substance cérébrale et dans le liquide céphalo-rachidien. L'expérience a montré que l'arsenic n'améliore pas le pronostic de l'affection. Ceci provient de ce qu'il ne passe pas dans le liquide cérébro-spinal. Celui-ci provient d'une sécrétion des plexus choroïdes, mais ceux-ci ne laissent pas passer l'arsenic du sang dans le liquide; par suite, celui-ci détruit bien tous les trypanosomes du sang, mais laissera intacts ceux du cerveau et du liquide céphalo-rachidien.

Les expériences de Goldmann sont significatives à cet égard. Après avoir injecté à un animal du bleu dans le torrent circulatoire, il constate que son système nerveux est intact, tandis qu'en injectant de bien plus petites quantités de ce même bleu dans le liquide cérébro-spinal, l'animal meurt en convulsions et les tissus nerveux sont teints en bleu.

J'avais prévu que l'arsenic ne guérirait pas la paralysie générale, car d'après mes observations sur la maladie du sommeil, je savais que l'arsenic ne passait pas dans le liquide céphalo-rachidien et ne pouvait atteindre le spirochète.

En coupant un grand nombre de cerveaux de paralytiques généraux, après avoir coloré les préparations par la méthode de Cajal modifiée, j'ai pu observer les faits suivants. J'ai trouvé de très grandes colonies de spirochètes aux endroits atteints de ramollissement et aussi autour des vaisseaux, mais je n'en ai jamais trouvé dans les parois vasculaires non plus que dans leur lumière. Les lésions inflammatoires s'étendent loin de ces foyers microbiens et j'en conclus que les toxines s'en éloignent grâce au liquide céphalo-rachidien périvascularaire et sont capables de produire des lésions inflammatoires.

Je considère le liquide céphalo-rachidien comme la lymphe du système nerveux central destinée à lutter contre l'action des toxines contenues dans la circulation lymphatique générale. C'est pourquoi dans les ictères le cerveau n'est pas atteint; c'est pourquoi encore, dans l'empoisonnement par l'arsenic, on peut constater que, déduction faite de celui qui est dans les vaisseaux, le cerveau ne contient pas trace de ce corps.

J'ai examiné de nombreux cerveaux de paralysie générale traités par les sels arsenicaux. Ceux qui avaient reçu du sérum salvarsanisé dans le liquide céphalo-rachidien avaient des colonies de spirochètes beaucoup moins nombreuses que les autres.

Le fait que les réactions du liquide céphalo-rachidien sont toujours positives en cas de paralysie générale, même traitée très activement, prouve que l'arsenic est inefficace ou qu'il n'atteint pas la lésion. Dans le tabes au contraire, les réactions peuvent devenir négatives, mais dans ce cas il est très possible que le spirochète soit situé en dehors du liquide céphalo-rachidien, par exemple dans les plaques d'aortite, car l'expérience a démontré que les toxines situées en dehors du système nerveux central n'entraînent de dégénérescence que dans les cordons postérieurs de la moelle.

M. BELANNINO RODRIGUEZ (de Barcelone). — Nous sommes partisans de l'analyse méthodique et systématique du liquide céphalo-rachidien chez tous les syphilitiques, et surtout chez les neuro-syphilitiques.

Le diagnostic précoce d'une neuro-syphilis, si important, dépend absolument de l'analyse du liquide céphalo-rachidien.

Nous demandons au liquide céphalo rachidien, après les données diagnostiques, des indications pronostiques thérapeutiques. C'est pour cela, surtout, que nous faisons déjà, dans presque tous les cas de neuro-syphilis, les analyses sérieuses du liquide céphalo-rachidien.

On arrive à poser le diagnostic de neuro-syphilis d'après les résultats fournis par les réactions de Wassermann, de Nonne-Appelt et de Lange (à l'or colloïdal). Nous ajoutons, très souvent, le dosage de l'albumine et l'indice lymphocytaire. Et nous pratiquons, quelquefois seulement, les réactions de Ross-Jones, de Noguchi-Moore, de Boveri et d'Emmanuel (à la gomme-mastic).

Nous déduisons toujours le diagnostic de l'interprétation globale des différents résultats. Quand le cas clinique est difficile, nous multiplions les résultats analytiques : en agissant ainsi, on diminue beaucoup la probabilité d'une erreur.

Enfin, l'hyperalbuminose et l'hypercytose du liquide céphalo-rachidien peuvent exister indépendamment de tout symptôme clinique (mais le fait n'est pas fréquent) et, d'autre part, en dehors de la syphilis nerveuse.

M. L. BABONNEIX. — Lorsque la réaction de Bordet-Wassermann est positive dans le liquide rachidien, elle permet d'affirmer la syphilis ; si elle est négative, bien qu'il s'agisse de syphilis, c'est que les lésions sont trop anciennes et déjà cicatrisées ; ou elles siègent dans la profondeur ; ou elles sont d'ordre banal, mais ne se sont produites qu'à la faveur d'une « sensibilisation » antérieure du cerveau, due à la syphilis (Hutinel) ; ou elles intéressent d'abord et surtout une glande vasculaire sanguine, les altérations nerveuses n'étant que secondaires et presque contingentes.

Dans le sang, elle est généralement et fortement positive dans la paralysie générale infantile et dans la plupart des hydrocéphalies ; négative dans l'idiotie myxœdémateuse, dans l'idiotie mongolienne et dans la sclérose tubéreuse ; variable dans les encéphalopathies infantiles, avec des chiffres allant de 3 à 60 pour 100 pour les syndromes mentaux, de 1 à 45 pour 100 pour les syndromes moteurs.

L'étude des observations établit que, dans l'immense majorité des cas, la réaction n'a été étudiée que pour le sang. Pratique défectueuse, et que, pour de multiples raisons, on ne saurait approuver ! Il faudrait, à l'avenir, rechercher la réaction de Bordet Wassermann non seulement pour le sang, mais encore et surtout pour le liquide céphalo-rachidien ; la faire précéder d'une réactivation : l'effectuer chez des enfants aussi jeunes que possible (Dean) ; l'étendre à l'entourage familial (Fraser et Weston). On pourra aussi, comme cela a été justement proposé, la faire faire systématiquement chez toute femme entrant dans une maternité et chez les parents de tout sujet jeune atteint d'encéphalopathie infantile, de façon à les soumettre à temps, si besoin, au traitement spécifique.

M. P. RAVAUT. — 1° *Les quatre réactions.* — Il est très dangereux, à mon avis, de vouloir juger l'état du système nerveux d'après celui du sang. J'ai toujours insisté sur l'indépendance humorale du sang et du liquide rachidien ; aussi ne doit-on jamais conclure d'une réaction négative du sang que le système nerveux est intact ; c'est cependant une erreur d'interprétation que l'on voit commettre chaque jour.

Dans l'étude de la cytose rachidienne, il est beaucoup plus important, à mon avis, de rechercher la qualité des éléments cellulaires que leur nombre ; l'examen cytologique pur est beaucoup trop négligé alors que la

constatation de gros mononucléaires, de plasmazellen, de gros ou de petits lymphocytes, de polynucléaires et surtout l'évolution de la formule leucocytaire sont de première importance.

2° *Critérium humoral de la syphilis.* — La réaction de Bordet-Wassermann du liquide rachidien n'est pas un signe de certitude ; la valeur de cette réaction prête aux mêmes critiques, qu'elle soit constatée dans le sang ou le liquide rachidien ; elle varie avec la quantité de liquide employé et avec l'antigène : sa valeur enfin n'est pas absolue, car surtout si l'on utilise une trop grande quantité de liquide, elle peut être positive en dehors de la syphilis ; c'est cependant un signe de très grande probabilité. En revanche, une réaction négative ne permet pas d'éliminer la syphilis nerveuse, et il ne faudrait pas attendre son apparition pour porter un diagnostic car elle apparaît après les réactions cytologique ou albumineuse. A mon avis, l'apparition de la réaction de Bordet-Wassermann coïncide avec des phénomènes de désintégration du parenchyme nerveux et varie avec l'évolution de ses lésions.

3° *Ordre d'apparition des réactions.* — Je mettrais d'abord cellules, puis albuminose, puis réaction de fixation.

4° *Ordre de disparition des réactions.* — Je mettrais cellules d'abord, puis réaction de fixation et en dernier lieu albuminose. Cette dernière persiste parfois indéfiniment, comparable à l'albuminurie de la néphrite chronique, subissant de temps en temps des poussées.

5° *Irréductibilité de la réaction Bordet-Wassermann du liquide rachidien.* — La réaction Bordet-Wassermann peut diminuer au cours de la paralysie générale, mais je ne l'ai jamais vu disparaître. En revanche, elle disparaît presque toujours dans les autres formes de syphilis nerveuse.

Dans le sang, elle peut disparaître sous l'influence du traitement et rester négative, même dans la paralysie générale ; alors que continuent d'évoluer les lésions nerveuses ; l'étude de la réaction du sang est un mauvais guide pour juger l'état du système nerveux.

6° et 7°. — Ne partageant pas l'avis du rapporteur sur ces questions, mon opinion est résumée dans une communication spéciale sur « la période préclinique au cours de la syphilis nerveuse ».

M. MILIAN. — Depuis la guerre, j'ai eu l'idée de faire aux malades atteints de céphalée à la suite de la ponction lombaire une injection sous-cutanée de 1 cg. 5 de morphine, matin et soir et au besoin à midi, en y ajoutant au besoin un peu d'hydrate de chloral pour la nuit, afin d'éviter l'insomnie constante et pénible. Grâce à cette médication, les souffrances du patient sont considérablement allégées ; les mouvements deviennent possibles sans vomissement. La durée du séjour au lit est raccourcie et il devient possible vers le quatrième jour de permettre au patient de se lever pour les affaires urgentes et indispensables, en le laissant sous l'influence de la morphine.

A propos du liquide céphalo-rachidien des syphilitiques, je voudrais apporter une légère contribution à celui de certains hérédo-syphilitiques.

Il m'a été donné d'observer trois cas d'inégalité pupillaire congénitale permanente chez des hérédo-syphilitiques avérés. L'inégalité était considérable, mais les deux réflexes lumineux et à la distance étaient conservés. Ces trois cas d'inégalité pupillaire existant chez des hérédo-syphilitiques, je me crois autorisé à considérer cette déformation comme un stigmate

d'hérédosyphilis ; dans l'un d'eux les réactions du sang et du liquide céphalo-rachidien étaient négatives

M. G. ROUSSY. — La réaction à l'or colloïdal se pratique peu en France et a même été sévèrement jugée, cependant, les médecins américains, que j'ai interrogés à ce sujet, m'ont dit qu'ils considéraient cette réaction comme importante et qu'elle leur paraissait avoir une valeur à peu près parallèle à celle de la réaction de Bordet-Wassermann. Comme cette dernière, elle permet de suivre les résultats d'un traitement intensif.

M. J. HAGUENAU. — Sur les conseils de M. Sicard, nous avons étudié la valeur de la réaction de Lange dans la syphilis nerveuse et en particulier dans la paralysie générale.

Deux conclusions semblent devoir s'imposer :

1^o La difficulté extrême d'avoir un réactif colloïdal défini bien déterminé, comparable ;

2^o Si on possède un tel réactif, l'intérêt très réel de la réaction.

Les résultats de la réaction de Lange ne doivent pour nous être retenus qu'autant que l'on obtient le « type paralytique » de la réaction (c'est-à-dire une floculation totale dans les quatre ou cinq premiers tubes).

Les autres types de réaction (types syphilitique et méningitique des auteurs anglo-américains) sont loin d'avoir la même valeur et doivent être étudiés plus longuement avant que l'on puisse conclure à leur intérêt.

La réaction du type paralytique au contraire semble avoir une spécificité réelle au cours de la paralysie générale. Nous l'avons constatée dans tous les cas de paralysie générale non traités que nous avons examinés ; dans tous ces cas d'ailleurs, la réaction de Bordet-Wassermann était positive.

Elle semble donc avoir, chez les paralytiques généraux, une valeur analogue à la réaction de Bordet-Wassermann, mais être plus facilement réductible par le traitement.

M. PIERRE BOVERI (de Milan) communique une note sur la réaction au permanganate du liquide céphalo-rachidien. — Elle consiste à rechercher la rapidité de la décoloration d'une solution au millième de permanganate de potasse par les liquides examinés.

La réaction au permanganate permet de dévoiler la moindre augmentation de l'albumine rachidienne. Elle n'est pas, comme du reste toutes les autres réactions pour l'albumine, spécifique de la syphilis.

Sa valeur tient à son extrême sensibilité, supérieure aux autres réactions connues.

QUATRIÈME PARTIE

Traitement de la neuro-syphilis

M. J. A. SICARD, rapporteur. — Il ne peut exister, surtout en matière de syphilis nerveuse, de code thérapeutique absolu.

Chacun agira suivant ses tendances et les résultats qu'il a pu observer.

I. — INDICATIONS DE LA CURE MERCURIELLE AU COURS DE LA NEURO-SYPHILIS. TOLÉRANCE MERCURIELLE.

Le mercure peut encore avoir son utilité dans les accidents nerveux de la période secondaire et son efficacité au cours des hémiplegies ou des paraplégies de la période tertiaire.

Les tabétiques peuvent également bénéficier de la médication mercurielle, mais conditionnellement seulement, et dans une certaine mesure chez les sujets à constitution floride et au début de leur maladie.

Par contre, si l'on s'adresse, soit aux paralytiques généraux, soit aux scléreux cérébraux ou médullaires avec hémiplegie ou paraplégie spasmodique, le mercure est inutile ou nuisible.

Le mercure, quel que soit son mode d'utilisation, ne nous paraît donc être, qu'à titre exceptionnel, un médicament favorable au cours de la paralysie générale ou des scléroses du parenchyme nerveux. C'est un pis-aller au cas d'idiosyncrasie arsenicale.

II. — INDICATIONS, TOLÉRANCE ET RÉACTIONS DES NEURO-SYPHILITIQUES VIS-A-VIS DES NOVARSÉNIQUES

Il est un certain nombre de troubles qui peuvent survenir au cours ou consécutivement à la médication novarsénicale et qui lui sont imputables directement ou indirectement. Ils reconnaissent des pathogénies différentes et méritent qu'on les individualise.

A) *Alertes idiosyncrasiques.* — L'alerte idiosyncrasique peut s'observer chez un sujet quelconque syphilitique ou non syphilitique. Elle n'est que le témoin d'une susceptibilité individuelle vis-à-vis de l'arsenic.

Certains organismes réagissent, en effet, immédiatement ou presque immédiatement à l'injection d'une dose même minime de novarsenic, surtout lorsque celle-ci est pratiquée par voie intra-veineuse sous forme de crise dite crise nitroïde de Milian.

Dans ce même groupe d'intolérance idiosyncrasique ou de susceptibilité anormale vis-à-vis de l'arsenic, nous classerons les érythèmes du début qui apparaissent dès les premières doses du traitement, du type rubéolique, scarlatiniforme ou eczémateux et qui peuvent frapper les téguments aussi bien que les muqueuses amygdalo-pharyngées. L'angine érythémateuse ou même érythémato-herpétique de l'arsenic n'est pas exceptionnelle.

B) *Réveils neurotropiques.* — C'est chez ces neuro-syphilitiques secondaires que l'on observe parfois des accidents dit « neurotropiques », c'est-à-dire l'écllosion à la suite d'injections novarsénicales, d'hypertension du liquide céphalo-rachidien, de symptômes méningitiques, de paralysie des nerfs crâniens. Ce neurotropisme thérapeutique est d'une pathogénie encore imprécise. Dans ces cas, une cure mercurielle préalable, qui ne prédispose pas au neurotropisme, est le plus souvent indiquée.

C) *Accidents à caractère anaphylactique.* — Les réactions dites « anaphylactiques », ou à caractère anaphylactique, sont d'une pathogénie plus complexe et bien des facteurs que nous ignorons encore doivent intervenir dans leur déterminisme. Les réactions anaphylactiques sont le plus souvent graves. Elles peuvent même être mortelles et se caractérisent par des mouvements convulsifs, de l'œdème pulmonaire et par le coma lorsque la terminaison doit être fatale.

Or, sur deux à trois centaines de cas de neuro-syphilis traités exclusivement par les novarséniques et à taux global intensif, *mais par le*

procédé des petites doses rapprochées, nous n'avons jamais noté aucun accident anaphylactique. Par cette manière de procéder, on brise la méditation anaphylactique, on l'entrave.

D) *Incidents possibles toxiques de la cure intensive.* — Tandis que la susceptibilité idiosyncrasique ne se montre qu'à l'occasion de doses minimales et tout à fait hors de proportion avec ce que nous savons de la nocivité réelle du toxique, les signes d'intoxication vraie sont liés, par contre, à une cure dite forte, intensive ou excessive, que le taux de limite toxique soit atteint en une seule fois (par exemple à la suite d'une injection massive excessive de 1 gr. 50 à 2 gr. de novarsénic), ou que cette limite d'intoxication soit la conséquence d'une cure continue et prolongée dépassant, par exemple, le taux global de 10 à 12 gr. de novarsénic. L'intoxication massive aiguë reproduira à peu près la symptomatologie de toutes les intoxications brutales frappant le foie, le rein, l'estomac, l'intestin, en un mot, annihilant l'ensemble des appareils de sécrétion et d'excrétion.

L'intoxication lente, progressive, pourra se traduire au contraire par les modalités incidentelles suivantes :

1° *Les érythèmes de l'étape terminale du traitement* doivent être opposés, comme nous l'avons déjà signalé précédemment, à ceux de la période de début. Les uns et les autres peuvent survenir du reste après les injections veineuses aussi bien qu'après les cutano-musculaires. L'érythème tardif comporte une tout autre signification que celui du début. Celui-ci, de peu d'importance, est transitoire, fugace et ne s'oppose pas à la continuation des injections ; celui-là, au contraire, commande l'attention, incite à la prudence et implique l'arrêt du traitement. L'érythème de l'étape terminale du traitement se produit aux environs du 5^e au 10^e gramme. On peut constater la chute des poils, des troubles unguéaux, de la kératodermie plantaire et palmaire, des phlyctènes, des bulles, du purpura, des ulcérations de la peau et des muqueuses linguale, pharyngée, amygdalienne, avec tendance hémorragique. L'intoxication arsenicale, même poussée à ce degré extrême, peut encore guérir, mais l'apparition d'hémorragie franche, sous forme de stomatorragie, d'amygdalorragie, de gastrorragie, est un symptôme de la plus grande gravité.

L'érythème de la phase terminale du traitement est donc un symptôme de grande importance qui implique l'interruption de la médication au moins pendant huit à dix semaines, et sa reprise ultérieure tentée avec prudence.

Notre statistique à l'égard de cet érythème accuse un pourcentage de 2 à 3 pour 100 environ.

2° *Les réactions d'aréflexie achilléenne* constituent le deuxième incident.

Nous avons constaté de telles réactions dans la proportion de 6 cas sur 10. On peut dire qu'elles sont à peu près la règle dès que l'on atteint, par la méthode des petites doses répétées et surtout quotidiennes et intra-veineuses, chez la femme le taux global de 7 à 8 gr. et chez l'homme celui de 8 à 10 gr.

3° *L'ictère novarsénical* est encore un incident possible de la médication intensive. Nous ne l'avons pourtant observé que quatre fois sur à peu près 200 cas de syphilis chronique soumis au traitement prolongé par petites doses.

Nous avons surtout étudié l'ictère tardif post-novarsénical qui n'est pas, comme le voudrait Milian, un ictère dû à la reviviscence du spirochète hépatique, mais un ictère d'origine toxique arsenical. Ces ictères sont en

général bénins et guérissent en trois à quatre semaines par la seule diététique.

4° *La petite azotémie transitoire.* — La recherche de l'urée sanguine au cours du traitement novarsenical est un élément de contrôle. Nous avons souvent noté, aux environs du 7^e, 8^e gramme de novarsénobenzol, une petite azotémie de 0 gr. 60 à 0 gr. 70, qui s'abaisse assez rapidement en deux à trois semaines et redescend à la normale par la seule suspension du médicament. Peut-être aussi les œdèmes passagers, les bouffissures du visage et des malléoles, qui s'observent chez certains sujets traités par de hautes doses arsenicales, sont-ils le témoin d'un certain degré de rétention chlorurée?

III. — FRÉQUENCE DES RÉACTIONS ANORMALES ET DES COMPLICATIONS

Dans notre statistique concernant la méthode des petites doses répétées et prolongées, la proportion d'érythèmes initiaux jusqu'au 2^e gramme n'est que de 4 à 5 pour 100; celle de l'érythème terminal de 5 à 6 pour 100 (entre le 6^e et le 9^e gramme de novarsenic), le pourcentage d'ictère tardif, de 2 pour 100. Nous n'avons jamais observé aucun des accidents si graves à caractère anaphylactique signalés après l'emploi des injections hebdomadaires.

IV. — PARALLÈLE ENTRE L'INJECTION INTRA-VEINEUSE HEBDOMADAIRE ET LES INJECTIONS VEINEUSES OU CUTANO-MUSCULAIRES A PETITES DOSES RÉPÉTÉES ET PROLONGÉES. — TECHNIQUE DES INJECTIONS.

La méthode classiquement employée par presque tous les syphiligraphes et par ceux qui manient les novarsenicaux est celle de l'injection hebdomadaire à doses progressivement croissantes.

Nous ne sommes pas partisan de l'injection hebdomadaire. Pratiquée à la dose de 0 cg. 15, elle est à peu près inefficace tant est minime la dose thérapeutique injectée. Pratiquée à une dose plus forte, de 0 cg. 50 à 0 cg. 75, l'injection hebdomadaire me semble présenter certains dangers. C'est avec l'injection hebdomadaire que l'on a signalé les accidents mortels déjà nombreux dits anaphylactiques. C'est également l'injection hebdomadaire pratiquée au cours de la syphilis secondaire que l'on pourra rendre responsable, au moins pour une certaine part, de l'évolution ultérieure d'accidents neuropathiques.

On ne doit pas considérer comme un *non possumus* la nécessité de recourir à l'injection répétée. La présence du médecin n'est indispensable que pour l'injection intra-veineuse. L'entourage du sujet, une infirmière expérimentée, sous la responsabilité de la famille ou même l'aviarié directement (plusieurs de nos confrères se traitent de cette façon) peuvent pratiquer l'injection sous-cutanée ou musculaire.

On ne doit pas craindre non plus de créer par la technique des petites doses répétées une arséno-résistance défavorable. La doctrine de l'arséno-résistance des races spirochétiques paraît avoir été démentie par l'expérimentation (travaux de l'Institut Pasteur).

Ainsi, les avantages de la méthode ne semblent pas contestables. Par ce procédé, il devient possible de soumettre le malade à un traitement arsenical intensif sans redouter les crises si graves, parfois même mortelles, de nitritisme ou d'apoplexie séreuse; sans redouter non plus les réactions rénales ou hépatiques sévères, signalées après injections de doses massives. À l'aide des petites doses répétées et surtout les premières injections étant pratiquées cutano-musculaires, on met l'organisme à

l'abri des chocs anaphylactiques. La tolérance se fait progressivement, épargnant tout branle-bas, et avec possibilité d'interruption sans dommages ultérieurs au cas de susceptibilité arsenicale.

Ainsi 8 gr. de novarsenic, répartis en deux mois, garantiront plus sûrement contre tout accident fâcheux par la méthode des petites doses que par celle des injections hebdomadaires.

Les résultats, en ce qui concerne la syphilis nerveuse chronique à taux global médicamenteux, toujours équivalent, nous ont paru sensiblement supérieurs par la technique des petites doses.

La réaction de Bordet-Wassermann du sang et du liquide céphalo-rachidien obéit mieux à la petite dose répétée qu'à l'injection hebdomadaire.

Nous avons surtout manié les novarsénicaux sans adjonction ou association d'aucun produit mercuriel ou ioduré.

En dissolvant dans un véhicule huileux ou aqueux glycosé, comme excipient, la poudre novarsénicale, on peut dire que l'injection sous-cutanée et surtout intra-musculaire est à peu près indolore.

À la rigueur, on peut simplement, dans l'ampoule même, additionner la poudre novarsénicale de 2 centimètres d'eau distillée aseptique et réinjecter le tout après dissolution dans le tissu sous-cutané (Poulard) de la région externe et supérieure de la cuisse, au-dessus du fascia lata ou dans le muscle fessier. La solution ordinaire de novarsénobenzol (0 cg. 15) est souvent douloureuse. Celle de sulfarsénol (ampoule de 0 cg. 12) employée dans les mêmes conditions est, chez la plupart des sujets, à peu près dépourvue de réaction douloureuse. Également les ampoules préparées par Mouneyrat de poudre novarsénicale destinée au seul usage sous-cutané ou musculaire (novarsénobenzol ou galyl à la dose de 0 cg. 15 à 0 cg. 20), la poudre étant simplement dissoute extemporanément dans 2 c. c. d'eau distillée, présentent les mêmes avantages indolores. Dans certains cas, cependant, les susceptibilités individuelles de tolérance locale arsenicale seront très variables. Mais si parfois avec ces nouveaux produits il survient une réaction inflammatoire *loco situ* avec nodosité, je puis dire que sur des centaines d'injections (même pratiquées avec l'ancienne poudre ordinaire de novarsénobenzol dissoute dans de l'eau distillée), mes assistants ou moi-même n'avons jamais noté que dans un seul cas un abcès. La réaction peut se montrer exceptionnellement vive, elle ne se complique pas de suppuration. Chez quelques sujets, on pourra, au palper, délimiter la formation d'un petit épanchement kystique sous-cutané qui se résorbera peu à peu et qui, à la ponction, donnera quelques gouttes d'un liquide séreux avec polynucléaires avariés.

V. — LES CURES MERCURIELLES ET ARSENIQUES DANS LA NEURO-SYPHILIS.

Voici, à titre pratique, quelques exemples de traitement dans la neuro-syphilis :

I. *Hémiplégie ou paraplégie syphilitique au début.* — Le sujet est atteint de tertiarsisme nerveux banal, l'accident vasculaire étant survenu quelques années après le chancre. Le début peut s'être fait lentement et progressivement ou, au contraire, s'être annoncé brusquement par ictus cérébral ou médullaire.

Traitement. — Chaque jour, injection de cyanure Hg. intra-veineuse de 1 cg. à 2 cg. (six à dix injections suivant tolérance).

En même temps, chaque jour également, 1 à 2 gr. d'iodure de potassium.

Interrompre alors la médication mercurielle et iodurée et s'adresser aussitôt sans période de repos intercalaire à la thérapeutique novarsénicale de la façon suivante :

Premier jour et deuxième jour, injection novarsénicale sous-cutanée ou intramusculaire de 0 cg. 15 à 0 cg. 20 de novarsenic.

Puis, s'il n'existe aucune susceptibilité idiosyncrasique, le traitement novarsénical sera continué ainsi : tous les deux jours (jours pairs, par exemple), double injection dans la même séance, une injection intramusculaire de 0 g. 15, une injection intraveineuse de 0 cg. 15.

La dose totale par semaine sera donc de 0 cg. 90 et on atteindra ainsi progressivement le taux global de 7 à 8 gr. en deux mois.

J'ai l'habitude d'associer à l'arsenic durant les jours intercalaires (jours impairs une dose quotidienne de 1 gr. à 2 gr. d'iodure de potassium.

Au total : cyanure de mercure 0 cg. 10 à 0 cg. 15; novarsenic 6 à 8 gr. ; iodure de potassium 20 gr.

On renouvelle cette cure chaque quadrimestre pendant un an. Donc annuellement la dose globale de novarsenic sera de 15 à 20 gr.

II. *Tabes en évolution*. — Supposons un tabes au début, sans traitement antérieur, avec B.-W. positif dans le sang et le liquide céphalo-rachidien, avec ou sans incoordination, avec ou sans douleurs fulgurantes.

Le programme thérapeutique sera le même que celui appliqué à l'arié hémiplegique ou paraplégique de date récente.

II. *Tabes fixé*. — Certains tabétiques au contraire paraissent « fixés » dans leur maladie. Leur affection cesse d'évoluer, quelquefois spontanément, le plus souvent à la suite d'une thérapeutique appropriée.

A ceux-là le traitement doit être appliqué moins intensivement. Pas de mercure ni d'iodure : 4 à 5 gr. de novarsenic par quadrimestre en variant les voies d'introduction : 10 à 15 gr. au total par année.

IV. *Paraplégie ou hémiplegie spasmodique* (sclérose médullaire ancienne). — Nous avons montré que l'arsenic, à une certaine dose, pouvait influencer la réflectivité tendineuse et provoquer la diminution des réflexes achilléens et même l'aréflexie achilléenne bilatérale totale, et que cette aréflexie, ainsi déterminée, se prolongeait pendant un temps très long, des mois, peut-être même des années (dans deux de nos cas, elle persiste depuis deux ans, sans nouveau traitement novarsénical).

L'atténuation des états spastiques peut s'obtenir par la cure mixte cutano-musculaire et intra-veineuse.

V. *Paralysie générale*. — Parmi les malades neuro-syphilitiques chroniques, le paralytique général, contrairement à ce qu'on a prétendu jusqu'ici, est un de ceux qui supportent le mieux le traitement novarsénical.

La cure doit être conduite intensivement jusqu'aux limites de l'intoxication. Le mercure ne m'a pas paru avoir d'effets utiles. Le novarsenic doit être injecté soit tous les deux jours par voie veineuse à la dose de 0 cg. 30 (novar), soit quotidiennement ou tri-hebdomadairement à la dose équivalente de 0 cg. 90 par semaine par les voies associées cutano-musculaire et intra-veineuse. La dose utile totale sera de 8 à 10 gr. par quadrimestre, dose que l'on répétera trois fois par an aussi longtemps qu'il ne surviendra aucune réaction toxique.

Il me paraît inutile de tenter toute médication chez les paralytiques généraux de date déjà ancienne à leur 3^e ou 4^e année clinique évolutive surtout lorsqu'ils sont en état d'amaigrissement et de cachexie. Il m'a paru aussi que les associations tabéto-paralytiques générales réagissaient mal à la cure novarsénicale intensive.

Mais peut-être chez les paralytiques généraux de date récente pourra-t-on « fixer » le processus anatomique de la maladie et réaliser pour la paralysie générale les mêmes arrêts évolutifs qui sont devenus aujourd'hui d'une constatation banale dans le tabes.

Traitement sous-arachnoïdien médullaire.

A. *Voie sous-arachnoïdienne médullaire.* — 1° L'introduction par rachicentèse 1° de mercure ou de *ново-арсено-бензол* dissous dans du sérum artificiel paraît inefficace, la cavité sous-arachnoïdienne ne tolérant que des doses très minimes, peut-être même inférieures à celles qui parviennent au liquide céphalo-rachidien par voie sanguine lors du traitement intensif intraveineux ou même sous-cutané.

2° A l'étranger, plaider en faveur du *sérum salvarsanisé* introduit dans le liquide céphalo-rachidien.

a) Auto-sérum pris au neuro-syphilitique lui-même après une injection veineuse de novarsenic ;

b) Hétéro-sérum de sujets non syphilitiques additionné de petites doses de *ново-арсеник* ;

c) Auto-sérum du sujet lui-même, mais avec B.-W. négatif. Influence possible des anticorps.

3° Perturbation provoquée de la perméabilité méningée au cours des thérapeutiques ordinaires par voie veineuse, musculaire ou sous-cutanée.

Critique de la méthode. — Il ne nous est pas possible de porter dès maintenant un jugement définitif sur cette méthode. Tous les auteurs qui l'ont utilisée l'ont également associée aux divers traitements classiques novarsénicaux ou mercuriels pratiqués par les autres voies d'apport veineux ou cutano-musculaire. Comment dès lors juger de son efficacité ?

Il est plus séduisant d'envisager l'hypothèse d'une neutralisation de l'antigène rachidien par les anticorps du sérum sanguin. En tout cas, il nous a paru que la réaction rachidienne de B.-W. chez certains de nos hémiplégiques ou de nos paraplégiques se réduisait plus aisément après la cure de l'auto-sérum salvarsanisé ou non, mais à B.-W. sanguin devenu négatif, qu'avec les traitements veineux ou cutano-musculaires classiques. Par contre, l'échec humoral a été jusqu'ici complet chez les paralytiques généraux dont le B.-W. rachidien s'est montré une fois de plus irréductible. Un de nos paralytiques généraux a succombé au choc anaphylactique à la sixième injection de son auto-sérum non arsenicalisé directement chaque injection étant renouvelée à la dose de 10 à 12 c. c. et à une dizaine de jours d'intervalle. La raison de ce choc anaphylactique mortel est que dans le but de rendre plus efficace l'action thérapeutique du sérum, nous n'avions pas procédé pour ce cas particulier au chauffage à 55°. Cette précaution d'inactivation nous semble donc indispensable dans l'emploi de cette méthode.

B. *Voie cérébrale.* — Délaisée à peu près par tous les auteurs. Difficultés pratiques. Surtout non-diffusion du liquide médicamenteux au niveau du cortex cérébral. Possibilité de lésions parenchymateuses graves sous-jacentes.

Conclusions thérapeutiques.

De tous les traitements proposés vis-à-vis de la neuro-syphilis, ceux pratiqués par les voies d'apport classique et à l'aide des médicaments usuels, mercure et surtout novarsenic, ont seuls fait leur preuve.

La thérapeutique locale sous-arachnoïdienne médullaire est encore à l'essai sans que l'étude des observations publiées à cet égard à l'étranger ou en France soit capable d'entraîner la conviction.

La thérapeutique locale arachnoïdo-crânienne est délaissée.

Parmi les traitements d'ordre général, il nous a paru que la médication novarsénicale était la plus puissante vis-à-vis de la neuro-syphilis. Sans nous leurrer de trop grands espoirs en matière de syphilis nerveuse, cette médication donne des améliorations là où toute autre a échoué. Pour qu'elle puisse agir avec son maximum d'efficacité, il faut qu'elle soit prolongée suffisamment à petites doses répétées dans la limite de la vigilance et de la sécurité, réalisant ainsi au mieux la continuité soutenue et prudente dans l'effort thérapeutique. A neuro-syphilis chronique, traitement chronique.

M. SOUQUES. — Depuis plus de vingt ans, j'ai traité de nombreux cas de tabes par le mercure. J'ai eu beaucoup d'insuccès; dans beaucoup de cas, la maladie a progressé inexorablement. Mais dans beaucoup de cas aussi, j'ai obtenu des résultats encourageants, soit que le tabes se soit arrêté, soit que certains symptômes tabétiques aient disparu. Je n'ai cependant jamais vu un cas de guérison, au sens réel du mot.

Je pense que le mercure est utile dans le traitement du tabes et qu'il a rendu aux malades des services appréciables. Je ne partage donc pas sur ce sujet l'opinion de notre distingué rapporteur. Mais, je le répète, je n'ai pas vu de tabes guérir par le mercure; je n'ai pas vu la réapparition de réflexes abolis ni l'arrêt de l'amaurose tabétique, mais j'ai vu certains symptômes, telles que les douleurs, les paresthésies, l'incoordination motrice, etc., s'atténuer ou disparaître sous l'influence du traitement mercuriel.

Lorsque l'arsénobenzol est entré dans la thérapeutique, je l'ai employé dans le tabes. Je l'ai employé aux doses croissantes de 15 à 60 centigr., à raison d'une injection par semaine pendant cinq semaines consécutives. Après un ou deux mois de cessation, je recommençais une nouvelle série, de manière à instituer quatre à cinq séries par an. Avec ce médicament, j'ai eu des insuccès nombreux, mais j'ai eu aussi des résultats favorables. Je n'ai pas remarqué qu'il donnât des résultats plus favorables que l'hydrargyre. Avec lui, pas plus qu'avec le mercure, je n'ai guéri de tabes ni empêché certains tabes de progresser.

Étant donné que le mercure et le novarsénobenzol sont utiles dans le tabes, je crois qu'il est bon de les employer tous les deux, en les alternant et en variant les doses, suivant le cas.

M. J. BABINSKI. — Il est difficile d'apprécier l'action des divers modes de traitement mis en œuvre contre le tabes à cause de la diversité d'évolution que présente cette affection quand elle n'est soumise à aucune médication. Il n'est pas rare d'observer des tabétiques s'améliorant sous l'influence d'un traitement hydrargyrique. Mais est-ce le traitement qui en est cause ou bien sont-ce les règles d'hygiène générale prescrites en même temps (repos, cessation des occupations professionnelles, etc.)?

Ou bien est-ce une simple coïncidence, car le tabes peut s'arrêter dans son évolution sans le secours d'aucun traitement? Enfin il est des cas malheureux qui déconcertent, découragent et ouvrent toute grande la porte au scepticisme; quelquefois, en effet, malgré une médication intensive et suivie, l'affection continue à progresser; on a même soutenu l'opinion que le traitement antisypilitique était nuisible. Cependant on a continué à traiter les tabétiques. M. Babinski a été un des premiers à soumettre des tabétiques au traitement mercuriel prolongé et il a pu suivre les mêmes malades pendant très longtemps. La grande majorité ont bien supporté le traitement et ont vu leurs troubles et leur état général s'améliorer. Quelques-uns ont reçu jusqu'à 150 et 200 injections de 5 cg. de calomel. M. Babinski croit que cette médication a été efficace, car des tabes en pleine évolution, à allure rapide, ont vu plusieurs de leurs manifestations s'atténuer ou disparaître, et la marche de la maladie s'est arrêtée pendant 10, 15, 20 ans. D'autre part, si l'on compare des tabétiques traités et bien traités par le mercure et d'autres non traités, on constate que chez les tabétiques du premier groupe l'affection s'est montrée généralement moins sévère. En défendant la médication hydrargyrique, M. Babinski n'attaque pas du tout la médication novarsénicale. Ces deux modes de traitement ne sont d'ailleurs nullement incompatibles: l'acquisition d'une arme nouvelle n'exige pas qu'on se démunisse d'une arme ancienne.

M. PAUL RAVAUT. — Je n'ai pas l'habitude de traiter la syphilis nerveuse par des méthodes différentes de celles que j'emploie dans la thérapeutique des autres localisations de la syphilis; je tiens compte, bien entendu, de la fragilité du tissu malade et de l'intensité des lésions. Je reste toujours convaincu de la nécessité d'employer un traitement mixte arsenico-mercuriel; dès l'apparition des arsénobenzols, j'ai montré les avantages de ces cures mixtes et je suis heureux de constater aujourd'hui que presque tous les syphiligraphes, qui n'employaient que les sels arsenicaux dans le traitement de la syphilis, lui adjoignent maintenant, et de plus en plus, le mercure.

Le procédé le plus actif me paraît consister en des séries d'injections de novarsénobenzol à doses croissantes entre chacune desquelles l'on introduit la ou les injections mercurielles. Si le cyanure de mercure me paraît un excellent sel pour les traitements d'attaque, je préfère de beaucoup dans le traitement de la syphilis nerveuse le calomel ou l'huile grise; je partage tout à fait l'avis de M. Babinski sur ce point et je comprends qu'il vienne de prendre avec autant d'énergie la défense de ce vieux serviteur. Je ne puis ici insister sur la direction du traitement; cela dépend de la localisation de la syphilis, de l'intensité et du stade d'évolution des lésions et surtout de la résistance du malade; chaque cas a ses indications spéciales; il n'y en a pas deux semblables.

Je ne suis pas partisan des petites doses de sels arsenicaux, répétées quotidiennement, comme le préconise M. Sicard; elles sont beaucoup moins actives, ainsi qu'on peut le constater facilement dans le traitement de la syphilis. De plus, que ce soit par la méthode des petites doses répétées ou par celle des doses croissantes et espacées, il est possible d'injecter dans le même temps la même quantité de médicaments et l'expérience nous montre chaque jour qu'il est préférable d'attaquer le spirochète par des vagues d'assaut progressivement croissantes. Enfin avec une bonne technique d'injection et de la prudence, les accidents dont parle M. Sicard peuvent être évités; ils diminuent d'ailleurs de plus en

plus, alors qu'au contraire se répand la pratique des injections intraveineuses.

Je ne crois pas à l'inefficacité des injections intrarachidiennes de sels arsenicaux. En 1913 et 1914, j'avais déjà recours à cette méthode et publié quelques bons résultats; depuis un an, j'ai recommencé ces recherches et chez deux malades (paraplégie spasmodique avec escarres, perte des urines et des matières, etc., et méningite chronique) pour lesquels les diverses thérapeutiques n'avaient donné aucun résultat, j'ai obtenu par les injections intrarachidiennes de novarsénobenzol combinées au traitement général, des résultats inattendus. C'est, je l'avoue, une méthode très délicate; elle n'est pas encore au point, et ne peut pas encore être mise entre les mains de tout le monde, mais elle ne doit pas non plus être condamnée d'avance.

Si, maintenant, laissant de côté les méthodes thérapeutiques, nous recherchons les causes d'insuccès du traitement de la syphilis nerveuse, nous voyons que la plupart du temps nous arrivons trop tard. Les signes cliniques ne sont que l'extériorisation d'une lésion anatomique et même, lorsque par le traitement nous obtenons la guérison de la lésion, les cicatrices persistent quand même. Les unes n'ont pas de conséquences, les autres sont beaucoup plus graves; c'est une question de localisation et d'étendue. Que l'on se figure l'état du cerveau d'un paralytique général chez lequel l'on vient de constater l'apparition du premier signe clinique autorisant ce diagnostic et l'on comprendra les causes des insuccès thérapeutiques; même si nous avions le médicament qui détruise à coup sûr tous les spirochètes, il serait impuissant contre la désorganisation des cellules et des tissus.

Aussi voudrais-je m'efforcer de porter cette question de la syphilis nerveuse sur un autre terrain. Je sais bien que ce n'est pas le but de cette réunion puisqu'elle n'a trait qu'à la syphilis nerveuse déclarée, c'est-à-dire au fait acquis, mais qu'il me soit permis de rappeler que le meilleur moyen de la prévenir est le traitement énergique précoce et persistant des premiers stades de la syphilis, ainsi que l'ont si bien montré les statistiques de Fournier et de Raymond. En second lieu, le traitement sera d'autant plus actif que le diagnostic sera plus précoce; aussi tous nos efforts doivent-ils tendre vers ce but: dépister le plus tôt possible la syphilis nerveuse. Aussi, pour les raisons que j'ai développées précédemment, je crois légitime de distinguer la phase préclinique et la phase-clinique dans l'évolution de ces localisations de la syphilis; en nous montrant les réactions précoces du liquide céphalo-rachidien, la ponction lombaire permet de mettre au jour cette première phase et constitue, ainsi que je l'ai dit pour la première fois, en 1902, une indication formelle de traitement. Tous les documents que j'ai recueillis depuis vingt ans montrent qu'ainsi pourra être institué le traitement préventif ou précoce de la syphilis nerveuse, et c'est dans cette voie, qu'à mon avis, doivent être dirigés nos efforts.

M. TINEL. — 1^o Le premier point qui ressort de nos recherches, c'est que l'on obtient très souvent chez les tabétiques et les paralytiques généraux malades des améliorations indiscutables et souvent considérables.

Sur 37 tabétiques, nous comptons après dix-huit mois et deux ans de traitement presque ininterrompu, 13 cas d'améliorations considérables, 17 cas d'améliorations sensibles et 7 cas sans résultat ou même aggravation malgré le traitement.

Sur 11 paralytiques généraux nous en comptons 7 où l'on a pu obtenir l'arrêt de l'évolution pendant un ou deux ans, et même une certaine régression, ayant permis à plusieurs malades la reprise partielle de leur travail.

2° Nous avons obtenu ces résultats avec les médications mercurielles comme avec les arsenicaux ; mais les arsenicaux nous paraissent plus actifs et plus particulièrement indiqués. Car, d'une part, ils permettent plus facilement l'emploi des doses massives qui nous ont paru nécessaires, et, d'autre part, ils exercent une action favorable sur la nutrition générale.

3° Nous avons employé de préférence la méthode des doses massives, c'est-à-dire des doses les plus fortes que pouvaient supporter nos malades.

Nous sommes ainsi chez presque tous nos malades parvenus à pratiquer sans incident des doses hebdomadaires de 75, 90 cgr. et même 1 gr. 20 de néosalvarsan, ou à injecter une ou deux fois par semaine des doses de 15, 31 et même 45 cgr. d'énésol.

La répétition presque indéfinie de ces doses a été parfaitement supportée — et chez certains de nos malades qui ont continué à se soigner pendant la guerre, nous relevons des doses globales de 67 gr. de néosalvarsan ou de novarsénobenzol en huit ans, de 96 gr. d'hectine en sept ans, de 43 gr. d'énésol en sept ans, etc.

Mais ce qui nous paraît important à signaler, c'est cette impossibilité de ne suspendre jamais définitivement le traitement commencé. Ces malades sont, pour ainsi dire, *condamnés au traitement à perpétuité*. A cette condition, en évitant les suspensions prolongées du traitement, on peut les maintenir à peu près indéfiniment en très bon état et les voir s'améliorer peu à peu. Au contraire, l'interruption prolongée du traitement semble déterminer presque toujours une récurrence des accidents, et l'on a l'impression, à moins de reprise immédiate du traitement, que *cette rechute évolue d'une façon plus rapide et plus grave que la maladie initiale*.

M. LONG (de Genève). — Je reconnais que le traitement de la syphilis par les arsenicaux peuvent se compliquer de troubles nerveux souvent survenant un temps variable après la cessation du traitement.

La méthode de Sicard que, pour ma part, j'ai utilisée récemment pour deux malades atteints de syphilis nerveuse chronique avec contracture est un progrès évident. Mais est-elle applicable lorsque la neuro-syphilis a une évolution rapide et qu'il faut gagner de vitesse des altérations vasculaires qui menacent de créer des nécroses ischémiques irrémédiables. Des doses élevées sont alors nécessaires ; les syphiligraphes nous disent qu'en suivant avec l'ultramicroscope les accidents primitifs et secondaires, le spirochète n'est pas détruit par de petites doses d'arsenicaux, qui n'ont pas une action parasiticide suffisante. C'est en raison de ce double danger — l'intoxication possible avec une dose élevée d'arsénobenzol, l'action insuffisante avec une dose faible — que beaucoup de partisans des novarsenicaux ont admis le traitement mixte et que d'autres sont revenus au mercure. Nous avons tous l'expérience du traitement hydrargyrique à hautes doses qu'on peut conduire sans risques jusqu'aux limites de l'intoxication, avec les sels solubles et même les frictions mercurielles qui méritent de ne pas tomber dans l'oubli. Pour les formes aiguës de la syphilis cérébro-spinale, le mercure semble, jusqu'à présent préférable aux novarsenicaux connus, car il n'expose pas comme eux à la réactivation de la syphilis.

M. G. ROUSSY rapporte cinq observations de malades atteints de troubles nerveux avec contractures, avec et sans syphilis, qui ont été tous améliorés par les injections quotidiennes répétées d'après la méthode de M. Sicard.

M. RIMBAUD (de Montpellier) rapporte les observations de plusieurs malades traitées par les injections répétées à petites doses de novarsénobenzol. Chez deux paralytiques généraux : un mauvais résultat et atténuation des symptômes chez un autre ; chez plusieurs spasmodiques amélioration nette des contractures.

MM. JEANSELME et BLOCH rapportent une observation de méningite chronique syphilitique qui ne fut améliorée qu'à la suite de 35 gr. de novarsénobenzol injectée en trois années, et une observation tabes très améliorée par des injections intrarachidiennes et intraveineuses.

M. le Pr CATSARAS (d'Athènes). — De mes observations personnelles, il résulte que le tabes n'est accessible au traitement par le néosalvarsan que dans sa période préataxique ; c'est à cette phase seulement que l'on peut enrayer l'évolution de la maladie, obtenir en règle générale une très grande amélioration et parfois même la guérison, mais à la condition nécessaire d'arriver à temps, de frapper la maladie à ses étapes initiales, à une époque voisine de son début, ce qui est singulièrement facilité aujourd'hui que tout le monde, grâce aux progrès de la neurologie, peut dépister le tabes à ses débuts.

Il n'en est pas de même en ce qui concerne la paralysie générale progressive. Le traitement néosalvarsien appliqué avec instance sur un grand nombre de paralytiques de ma clinique a été toujours inefficace, parfois même il a sans doute précipité l'évolution de la maladie et surtout favorisé l'éclosion des accidents apoplectiformes. Et notons bien que nous avons appliqué souvent le traitement néosalvarsien à une époque voisine du début, alors que la maladie ne se représentait que par quelques troubles psychiques associés aux réactions constantes du liquide céphalo-rachidien, association qui a une réelle importance diagnostique en cas d'absence du signe d'Argyll-Robertson et de l'embarras spécial de la parole. L'évolution d'ailleurs ultérieure avait pleinement confirmé le diagnostic par l'apparition des signes psychiques classiques et la démence spéciale.

M. BELARMINO RODRIGUEZ (de Barcelone). — Je suis un partisan du traitement local de la syphilis nerveuse par les injections intrarachidiennes de mercure ou d'arsenic. Les indications sont :

a) Cliniques : il faut appliquer une cure locale aux lésions diffuses, aux méningo-corticales, en premier lieu, et en second lieu, à toutes les lésions qui résistent à une cure générale ; b) analytiques ; la pléocytose, la globulinoïse, l'hyperalbuminoïse et le Wassermann positif du liquide céphalo-rachidien, dans leur sens primitif ou bien à cause d'une réactivation méningée, indiquent l'urgence d'une cure locale.

Nous n'admettons pas la contre indication absolue des lésions tardives ; nous n'admettons pas, non plus, à titre de contre-indication absolue, le caractère de dégénérescence ou de sclérose des lésions. Cependant, les neuro-syphilitiques en période d'activité doivent être traités plus rapidement et avec plus d'enthousiasme que les neuro-syphilitiques à la

période de sclérose. La cachexie ou le gâtisme, sont, d'après nous, l'unique contre-indication (au point de vue de l'évolution) d'une cure locale.

Il a recours comme véhicule au sérum du malade additionné de 2 à 6 mgr. de novarsénobenzol.

M. CROcq (de Bruxelles) rapporte des cas de guérison de paralysie générale au début par les injections intramusculaires de novarsénobenzol.

M. STENVERS (d'Utrecht) donne la préférence aux injections sous-arachnoïdiennes de novarsénobenzol dans le traitement de la syphilis nerveuse.

MM. MARINESCO et PAULIAN (de Bucarest) sont partisans convaincus de l'influence très active des injections intrarachidiennes de sérum salvarsanisé. Le traitement des affections syphilitiques et parasymphilitiques du système nerveux central par l'hétéro ou l'autosérum salvarsanisé *in vivo* produit une amélioration notable de la plupart des phénomènes subjectifs et objectifs et atténue l'intensité des réactions biologiques : Wassermann dans le liquide céphalo-rachidien, lymphocytose et réactions des globulines, atténuation qui peut arriver jusqu'à la disparition dans les cas où la maladie a été traitée dès le début. L'injection de néosalvarsan ou bien le traitement mercuriel ne sont généralement pas suivis de pareils résultats ainsi qu'on peut le voir par les statistiques publiées jusqu'à présent.

En 1914, E. Sicard déclarait que la réaction de Wassermann est irréductible dans le liquide céphalo-rachidien à la suite des injections de néosalvarsan, mais les études de Cotton, celles de Lafora et les nôtres prouvent avec la dernière évidence que non seulement on peut réduire la réaction de Wassermann dans la paralysie générale, mais encore qu'on peut la faire disparaître si on peut prendre la maladie à son début. La plupart du temps, les injections de sérum salvarsanisé *in vivo* ne sont pas suivies de conséquences fâcheuses ou bien on observe seulement une céphalalgie transitoire, du vertige et des vomissements et chez les tabétiques une recrudescence des douleurs fulgurantes.

MM. DIDE et MIRE (de Toulouse) ont observé et traité 24 paralytiques généraux.

16 n'ont subi aucun traitement et 2 ont subi une rémission leur permettant de reprendre leurs occupations.

5 ont été traités par des injections massives de novarsenic et ont paru aggravés.

3 ont subi un traitement quotidien par petites doses et ont paru améliorés.

Ils partagent sous réserves les opinions de M. Sicard touchant l'attitude à tenir dans le diagnostic précoce de la paralysie générale et ont toujours constaté qu'il peut être posé psychologiquement avant toute altération décelable dans le liquide céphalo-rachidien, et que, d'autre part, le Wassermann dans le sang peut être positif chez des aliénés syphilitiques dont la psychose ne relève en rien de la syphilis et échappe à toute action thérapeutique (folie périodique par exemple).

M. PAGE. — Il me semble difficile que le traitement par petites doses répétées atteigne son but : la stérilisation des centres cérébraux. J'use d'un procédé très différent ; par des injections de nucléinate de soude à forte dose (0 g. 50) ou mieux de tuberculine vétérinaire, je m'efforce de provoquer dans l'organisme un cataclysme, dans lequel on peut voir soit une hyperleucocytose, soit un léger degré de méningite. Je profite de cette révolution organique : montée de la température, accélération de la circulation, augmentation de la pression, pour injecter soit du mercure, soit du novarsenic à bonnes doses, je veux dire à doses habituelles et faites intra-veineuses. J'ai traité par ce procédé : 9 malades, depuis dix-huit mois, aucun n'est mort et chez 7 d'entre eux, j'ai obtenu des améliorations physiques et psychiques telles que certains d'entre eux ont repris leurs occupations (un est représentant de commerce, un est comptable, un est officier, etc.). Je ne me dissimule pas que pour juger de l'efficacité d'un traitement de la paralysie générale, il y faut le recul du temps et un grand nombre d'expériences, mais ces essais m'ont paru tellement encourageants que je crois devoir en parler.

MILIAN. — De l'avis des illustres neurologistes qui ont pris la parole cet après-midi, il résulte que chacun est d'accord aujourd'hui pour traiter la syphilis du système nerveux, et en particulier le tabes et la paralysie générale, par le traitement antisiphilitique. C'est là un point intéressant à souligner car beaucoup de psychiatres, sinon la plupart refusent de soigner les paralytiques généraux par le traitement antisiphilitique, parce qu'ils le considèrent comme nuisible. Il est incontestable qu'on obtient de bons résultats de la thérapeutique antisiphilitique dans le tabes, moins bons dans la paralysie générale, mais qu'il y a lieu de persévérer dans cette voie encourageante. Il faut seulement se demander quel est le meilleur mode de traitement à employer dans ces graves manifestations de la syphilis.

La *thérapeutique intra-rachidienne* me paraît, ainsi qu'à notre éminent rapporteur, devoir être entièrement rejetée. Elle est nuisible et illogique. Elle est nuisible parce qu'elle traumatise incontestablement les centres nerveux : M. Sicard nous a entretenus des douleurs effroyables et des cas de mort que cette méthode a provoqués. J'ajouterai que si la ponction lombaire unique est capable de produire des accidents pénibles d'une durée de quatre à dix jours, que sera-ce de la ponction lombaire répétée nécessitée par la thérapeutique intra-rachidienne. L'expérimentation sur le chien a montré que la ponction lombaire provoquait des ecchymoses des centres nerveux.

Elle est illogique, car on n'introduit pas dans le canal rachidien des doses d'arsenic supérieures à celles qui y passent par l'injection intra-veineuse, et aussi parce que les produits injectés dans le liquide céphalo-rachidien passent rapidement dans le système lymphatique. Injecter le canal rachidien constitue une excellente méthode d'injections des lymphatiques prévertébraux mais non d'imprégnation des centres nerveux.

Je ne suis par contre nullement partisan du traitement à petites doses répétées préconisé par M. Sicard. Cette méthode ne peut être érigée en méthode de traitement de la syphilis. Qu'elle soit bonne pour corriger des états spasmodiques, cela est possible, mais qu'elle puisse être conseillée comme méthode idéale de la syphilis nerveuse, cela n'est pas possible.

M. Sicard préconise ce mode de traitement comme le meilleur pour

éviter les accidents anaphylactiques. Or, l'arsénobenzol ne produit pas d'accidents anaphylactiques. Quelques auteurs ont décrit l'apoplexie séreuse et la crise nitritoïde comme anaphylactiques, mais ils l'ont fait en se basant sur des analogies cliniques et non sur une démonstration expérimentale. Pour ma part, il m'a été impossible de mettre en évidence l'anaphylaxie passive en me servant du sérum de semblables malades. Et, d'autre part, Lesné, qui est particulièrement compétent sur cette question, n'a jamais pu reproduire d'accidents anaphylactiques chez le lapin avec l'arsénobenzol. La crise nitritoïde et l'apoplexie séreuse du salvarsan n'ont rien à voir avec l'anaphylaxie. La méthode de Sicard qui a le but d'être antianaphylactique n'empêchera donc pas ces accidents. D'ailleurs on voit la crise nitritoïde ou l'apoplexie séreuse se produire avec 10 cg. d'arsénobenzol et à la première injection. Injecter à doses répétées 15 ou 30 cg. de novarsénobenzol ne met donc pas à l'abri de ces accidents.

La statistique de Sicard porte sur une centaine de cas. Or, sur environ 1.500 de mes malades, je compte environ 8 ectasophiles. Que M. Sicard attende un peu, et il ne tardera pas à en rencontrer.

La méthode des petites doses de novarsénobenzol ne met d'ailleurs pas à l'abri de la mort. Car sur les 100 cas rapportés dans sa communication à la Société médicale des hôpitaux (Séance du 24 oct. 1919, *Bulletin*, p. 888), son inventeur dit explicitement : « Je n'ai jamais eu d'accidents anaphylactiques et ne compte que deux cas de mort, chez des cachectiques l'un et l'autre, du reste que nous aurions dû éviter. »

Si la méthode des injections espacées m'avait donné une telle mortalité, il y a longtemps que j'aurais abandonné ce produit arsenical, car j'aurais plus de 300 morts sur la conscience.

M. Sicard annonce en outre 5 cas d'érythème chez les malades de sa statistique. C'est là encore une proportion plus élevée que celle que l'on observe dans la méthode hebdomadaire.

D'ailleurs, l'auteur nous annonce comme résultat constant de sa thérapeutique : l'azotémie d'une part, l'arésie achilléenne d'autre part. J'avoue franchement qu'il m'est impossible de comprendre qu'une méthode qui aboutit d'une manière aussi régulière à ces deux « complications » puisse être érigée en méthode thérapeutique.

Jamais je n'ai observé l'azotémie chez les malades en traitement par des doses espacées. Un paralytique général a reçu en une série de novarsénobenzol 20-30 deux fois, 45 deux fois, 60 deux fois, 75 deux fois, 90 deux fois, 105 six fois, au total 12 gr. 50 en injections tous les cinq jours au début, toutes les semaines au moment des doses fortes. Jamais le taux de son urée sanguine n'a dépassé 0,30 ou 0,40, l'analyse ayant été pratiquée à diverses reprises par des opérateurs différents. J'ajouterai enfin que je n'ai jamais eu l'ambition de faire disparaître par le traitement arsenical les réflexes achilléens des syphilitiques. J'ai toujours eu l'ambition inverse et dans quelques heureux cas j'y suis arrivé.

Cette méthode des injections répétées et à petites doses est donc absolument indésirable. Elle est dangereuse au dernier chef et si l'autorité de son auteur entraîne à sa suite, comme il est à craindre, un certain nombre de médecins, ce sera certainement au plus grand préjudice des malades.

Cette méthode serait-elle d'autre part plus efficace et mériterait-elle de ce fait d'être prise quand même en considération ? Il n'en est malheureusement rien. J'ai essayé autrefois (il y a huit ou neuf ans), influencé par les cas de mort publiés de-ci de-là aux fortes doses, d'injecter ces fortes

doses en plusieurs fois dans le même temps. Essayant cette méthode sur des accidents syphilitiques *rebelles* visibles, je constatais qu'ils y résistaient, alors qu'ils guérissaient aux doses massives. J'ai donc abandonné rapidement cette méthode.

L'expérimentation en a d'ailleurs depuis longtemps fait justice. Van den Brauden montrait récemment à la Société de pathologie exotique, t. XII, décembre 1919, pages 680-701 (analysé in *Bulletin de l'Institut Pasteur*, 15 février 1920, p. 109) que le sel sodique du salvarsan cuprique administré par petites doses fractionnées de 10 à 15 cg. dans la trypanosomiasse humaine donne des rechutes rapides même à la première période de la maladie. A dose massive, au contraire, 7 cg. par kilogr., on a des stérilisations de longue durée. Ici la démonstration est facile grâce à la recherche des trypanosomes. Ce qui est vrai pour la trypanosomiasse l'est certainement aussi pour la syphilis.

D'ailleurs, Erlich, en apportant le 606, a également indiqué la méthode opportune de son emploi. L'expérimentant sur la pirilliose des poules, il a montré qu'on n'obtenait pas la guérison tant qu'on administrait aux animaux, $1/4$, $1/2$, $3/4$ de cg. de produit par kilogr. d'animal. Il fallait atteindre la dose massive de 1 cg. par kilogr. pour y arriver.

Ce sont des principes qui doivent servir de guide dans le traitement de la syphilis et surtout de la syphilis nerveuse qui constitue une de ses modalités à la fois les graves et les plus rebelles.

Il faut arriver progressivement à la dose idéale de 1 cg. d'arsénobenzol, de 1 cg. 5 de novarsénobenzol par kilogr. d'individu soit par exemple 90 cg. de novo pour un homme de 60 kilogr.; 120 cg. pour un homme de 80 kilogr. Il faut répéter cette dose idéale plusieurs fois, autant qu'il est nécessaire pour obtenir la sédation des symptômes.

Il faut laisser quatre à cinq jours d'intervalle entre les injections, ni moins ni plus. *Ni moins*, parce que les accidents graves mortels se produisent usuellement, les troisième et quatrième jours après l'injection, rarement au delà. *Ni plus* parce qu'au delà le médicament est presque entièrement éliminé et que déjà les tréponèmes relèvent la tête à ce moment, ainsi que le montre l'observation des cas rebelles. Cette dose idéale pourra être répétée quatre ou cinq fois, davantage même si le sujet les tolère parfaitement.

La cure pourra être prolongée sans interruption, par une cure mercurielle de six semaines, huile grise ou calomel, et une nouvelle série de novo pourra être faite ensuite identique à la première, immédiatement après le mercure. De cette manière, la maladie subit un assaut ininterrompu de plusieurs mois et l'organisme se défend contre l'intoxication par la variété des médications.

On réalise ainsi le desideratum que j'exprimais déjà en 1910 à propos du tabes dans le troisième volume du *Précis de syphiligraphie* de Gaucher, où j'ai écrit la syphilis du système nerveux : « A maladie chronique, traitement chronique » t. III, p. 352, et que M. Sicard reprend d'accord avec moi sous la forme : « A neuro-syphilis chronique, traitement chronique ».

Ces traitements intensifs et prolongés peuvent paraître impossibles à exécuter dans la pratique. Il va sans dire qu'ils nécessitent certaines précautions et une grande surveillance du malade, mais ils sont en général beaucoup mieux supportés qu'on ne pense. Ce qui manque le plus souvent au malade ce n'est pas la tolérance, c'est la foi, l'énergie et la volonté nécessaires. Et il faut que le médecin lui-même en soit particulièrement

pénétré. Il faut se rappeler aussi que la dose toxique du médicament est loin de ces doses thérapeutiques. Pour tuer un lapin avec une dose massive de 914, il faut au minimum 14 cg. par kilogr. d'animal, ce qui représente une dose de 8 gr. 40 pour un homme de 60 kilogr. C'est loin de ce que nous employons dans la médecine courante.

Je voudrais terminer cet exposé rapide pour montrer d'une part les inconvénients des doses faibles que réalisent la plupart des traitements, considérés comme classiques; d'autre part, quels résultats on peut obtenir en s'inspirant des données qui viennent d'être exposées. Les doses classiques du mercure sont absolument insuffisantes et leur insuffisance les rend dangereuses. Si elles peuvent suffire dans un grand nombre de syphilis bénignes, obéissantes, dont la tendance naturelle est la guérison, elles stimulent au contraire les syphilis rebelles et récidivantes.

M. Milian termine sa communication en insistant sur la nécessité d'employer toujours les doses les plus élevées possible de mercure ou d'arsenic que le malade puisse supporter; les doses faibles pouvant être parfois plus dangereuses qu'utiles. Il base ces opinions sur plusieurs exemples typiques qu'il rapporte longuement.

Telles sont les communications si intéressantes sur la syphilis nerveuse qui ont été faites au cours de ces réunions. Quelques unes d'entre elles ont dû être écourtées ou résumées dans ce compte rendu fait spécialement pour des syphiligraphes. Il est regrettable que des séances plus nombreuses n'aient pas permis une discussion de chacune de ces communications; mais, quoi qu'il en soit, leur ensemble représente l'opinion de chacun sur cette question d'actualité, c'est une mise au point complète et utile qui a le double intérêt de représenter les opinions de neurologistes et de syphiligraphes susceptibles de juger la question de points de vue très différents.

P. RAVAUT.

REVUE DE SYPHILIGRAPHIE

Réactions humorales diverses dans le sérum et le liquide céphalo-rachidien des syphilitiques.

Sur les nouvelles réactions de précipitation dans le sang et le liquide céphalo-rachidien des syphilitiques. *Über die neuen Ausflockungsreaktionen zur Luesdiagnostik in Blut und Liquor*, p. V, Kafka, *Dermatologische Wochenschrift*, 19 juin 1930, n° 25, p. 385.

Depuis 1917, des centaines de publications allemandes ont été consacrées à la Réaction de Sachs-Georgi, et en moindre nombre, à celle de Meinicke.

La réaction, ou plutôt les trois réactions de Meinicke, ne paraissent pas avoir encore acquis la valeur spécifique de la S. G. Meinicke emploie un extrait de foie de fœtus syphilitique étendu d'eau distillée qu'on mélange soit avec des sérums malades, soit avec des sérums sains. Le précipité ainsi produit traité par une solution salée titrée se dissout chez les non syphilitiques et persiste chez les autres. M. a ensuite vu que si on ajoute beaucoup d'eau, les sérums négatifs seuls précipitent. Si on emploie une solution salée concentrée, à une période déterminée, seul le sérum syphilitique précipite. Meinicke pense que ces précipités proviennent de globulines, mais K. ne considère pas cette manière de voir comme certaine parce que le Sudan III colore les flocons au rouge.

Je vais maintenant résumer ce qui concerne la réaction de Sachs-Georgi, qui paraît actuellement plus étudiée et plus utile.

S. G. emploient l'extrait de cœur de veau cholestériné dans un milieu de solution salée physiologique. Si on le mélange au sérum syphilitique, il se produit une précipitation ; la réaction a lieu quand on examine le liquide céphalo-rachidien comme avec le sérum sanguin (mais il n'en est pas ainsi dans les réactions de Meinicke).

La question de l'extrait organique est capitale. S. G. donnent la formule suivante : 13,5 cc. de cholestérine à 1 p. 100 avec 100 gr. d'extrait et 200 gr. d'alcool absolu. K. a employé l'extrait de cœur humain normal ; mais il a porté à 18 cc. la quantité de cholestérine

à 1 p. 100. La question de cholestérinisation est importante : K. s'est servi de la formule suivante : glychocholate de soude 2 ; cholestérine 0,4 ; alcool à 95°.

En somme la fabrication et le titrage de cet extrait présente un intérêt capital et des difficultés notables.

Durée de la réaction : originellement, S. G. mettaient ces mélanges à l'étuve pendant 2 heures, et à la température de la chambre pendant 18 à 24 heures. Puis, on a prolongé le maintien à l'étuve pendant 18 à 24 heures. On a essayé d'utiliser la centrifugation opérée 30 minutes après le mélange, afin de raccourcir le temps nécessaire à la réaction. Mais toutes ces méthodes ne sont pas encore bien établies. En tout cas, après 48 heures, aucune précipitation ne se produit.

En ce qui touche la quantité de sérum examiné : on peut adopter une quantité : 0,03 cc.

Pour la lecture de la réaction, K. emploie un appareil optique composé d'une chambre noire fenêtrée latéralement, contenant un miroir qui permet d'éclairer par transparence le liquide examiné contenu dans deux tubes que l'on inspecte à travers une loupe. K. se loue beaucoup de l'emploi de cet agglutinoscope. Il peut se présenter des difficultés spéciales dans les cas où la quantité de sérum à examiner est très petite : on peut utiliser une pipette graduée (telle que la pipette à mélange de leucocytes). Lipp mélange 1 goutte de sérum, 9 gouttes de solution salée physiologique et 5 gouttes d'extrait.

Résultats : K. a trouvé que la S. G. coïncide avec la R. W. dans 92 p. 100 des cas. Quelquefois, la S. G. a donné des résultats positifs avant la R. W. ou en son absence : 3 fois seulement la S. G. a été positive dans des cas où la syphilis n'apparaissait pas.

Pour le liquide céphalo-rachidien, la S. G. s'est manifestée parallèlement à la R. W. dans 87 p. 100 des cas.

K. conclut que la réaction de S. G. et celle de M. sont des méthodes d'exploration très précieuses du sérum des syphilitiques ; que la S. G. possède assurément une très haute spécificité, et la M. probablement aussi. La S. G. complète les renseignements de la R. W. au début de la syphilis, et dans les périodes de latence, car celle est encore plus sensible. Cependant, elle ne peut pas encore supplanter la R. W., mais le mieux est de les employer simultanément.

En tout cas, la méthode est très délicate d'emploi, et ne peut être utilement et valablement appliquée que dans des laboratoires bien outillés pour les examens sérologiques.

CH. AUDRY.

Observations sur la réaction de l'or colloïdal sur le liquide céphalo-rachidien (Observations on the colloidal gold reaction with cerebro-spinal fluid, par KELLERT. *The American Journ. of the Medical Sciences*, févr. 1920, p. 257.

Cette réaction est utile en tant que complément aux autres examens (cytologiques, sérologiques). Elle a surtout l'avantage d'être plus sen-

sible que le Wassermann dans les affections parasyphilitiques et permet de dépister le tabès et la paralysie générale alors même que le Wassermann reste négatif. Les résultats sont corrects dans environ 80 o/o des cas, aussi ne doit-on pas se baser sur cette réaction isolée ; il est certain que l'examen cytologique et le Wassermann ont une valeur spécifique supérieure.

S. FERNET.

L'épreuve colloïdale au mastic dans le liquide céphalo-rachidien (The colloidal mastic test on the cerebrospinal fluid), par Comp. *The American Journ. of Syphilis*, avril 1920, p. 301.

Les réactions colloïdales en général ne sont pas spécifiques de la syphilis. Il est vrai qu'elles donnent des résultats positifs sur le liquide céphalo-rachidien dans à peu près tous les cas de syphilis nerveuse mais elles donnent des réactions identiques dans les affections non syphilitiques.

L'analyse chimique et physico-chimique du liquide céphalo-rachidien n'a pas fourni jusqu'à présent l'explication de ces réactions.

Il n'y a aucun rapport entre les réactions colloïdales et la teneur du liquide céphalo-rachidien en sucre.

Malgré les multiples épreuves colloïdales au mastic pratiquées par C. dans des affections nerveuses de nature diverse et simultanément avec les réactions de Wassermann et celle de l'or colloïdal — il lui a été impossible de déterminer la véritable cause des précipitations ni les rapports de la réaction avec les diverses lésions nerveuses.

S. FERNET.

Réaction de Bordet-Wassermann.

I^{re} Technique.

Revue critique sur le mécanisme de la réaction de fixation du complément appliquée à la syphilis, par F. ARLOING et LANGERON, *Journal de Médecine de Lyon*, n° 9, 20 mai 1920.

Les auteurs exposent les conceptions nouvelles du mécanisme de cette réaction : au lieu du complexe antigène-anticorps réagissant l'un sur l'autre dans des conditions étroitement spécifiques, il y a lieu d'admettre une série de phénomènes physico-chimiques dont le résultat est essentiellement une précipitation de la partie instable du complément (chaînon moyen) rendu ainsi par cette dissociation, inapte à réactiver le système hémolytique témoin. Cette conception, sans supprimer la spécificité de la réaction, la fait reposer sur les bases, autrement vastes et du reste encore mal connues, des modifications physico-chimiques des sérums et des humeurs syphilitiques. Elle permet de comprendre l'extrême variété des produits et des techniques employés,

ainsi que les nombreuses causes d'erreur et la diversité des méthodes dérivées de la réaction initiale de Wassermann.

JEAN LACASSAGNE.

Action de quelques sels de terres rares sur la réaction de Bordet-Wassermann, par H. GRENET et H. DROUIN. *Comptes Rendus de la Société de Biologie*, séance du 14 février 1920, p. 143.

Les sulfates de néodyme, praséodyme, samarium et lanthane exercent une action antihémolytique sur le sérum de lapin antimouton (destruction des hémolysines des sérums préparés). Cette action ne s'exerce pas sur le sérum humain non décomplémenté qui conserve son pouvoir hémolytique naturel. Les sels de terres rares mélangés au sérum syphilitique, tendent dans certaines conditions de dose, de température, et de temps de contact à rendre négative la réaction de Bordet-Wassermann. On peut prévoir que l'étude du mode de réaction qui est particulier à chaque sérum vis-à-vis d'une quantité fixe de sulfates de terres rares permettra un dosage plus précis de la sensibilisatrice spécifique.

R.-J. WEISSENBACH.

De la nécessité d'employer plusieurs antigènes et en particulier l'antigène foie d'hérédosyphilitique dans l'exécution de la réaction de Wassermann, par DURUP. *Comptes Rendus des Séances de la Société de Biologie*, séance du 17 avril 1920, p. 453.

D. relate 54 cas de syphilis dans lesquels le Wassermann a été négatif avec les antigènes cœur et positif avec l'antigène foie d'hérédosyphilitique. Ces 54 cas ne comportent que des faits où la syphilis est certaine de par l'enquête clinique, ou d'autres signes tels que l'examen du liquide céphalo-rachidien. Ce sont surtout des cas de syphilis ancienne ou héréditaire et des cas de syphilis traitée par les sels arsenicaux. Dans un cas, sans aucun signe clinique et sans antécédents avoués, le malade présentait une réaction dissociée positive avec l'antigène hérédosyphilitique et négative avec l'antigène cœur; sous l'influence du traitement par le novarsénobenzol la réaction devint négative avec les deux antigènes: le malade s'est donc comporté *biologiquement* la première fois comme un syphilitique insuffisamment traité, la seconde fois comme un syphilitique guéri.

D. conclut de ses recherches que dans les syphilis secondaires tous les antigènes paraissent donner des réponses excellentes, mais dans les syphilis anciennes ou héréditaires ou traitées par les arsenicaux la réaction de Bordet-Wassermann gagne à être établie avec un antigène foie d'hérédosyphilitique.

R.-J. WEISSENBACH.

Du rôle de l'antigène dans la réaction de Bordet-Wassermann et des divergences entre les antigènes à base de foie et à base de cœur, par A. DAUMAS. *Comptes Rendus de la Société de Biologie*, séance du 17 avril 1920, p. 536.

D. conclut de l'étude de plusieurs milliers de sérums au point de vue de la réaction de Bordet-Wassermann et après l'essai de plusieurs antigènes, qu'une des principales erreurs de la réaction provient de l'utilisation de l'antigène unique. L'antigène foie d'hérédé est généralement plus sensible que les antigènes cœur, mais donne parfois des réactions positives en dehors de toute spécificité et principalement chez des sujets dont le foie est déficient. Les résultats sont en général identiques avec deux antigènes foie. Il en est de même pour les résultats obtenus avec différents antigènes cœur. Les divergences portent généralement à la fois sur les réactions au sérum chauffé ou non chauffé; quelquefois cependant on observe la fixation au sérum inactivé : dans ce dernier cas D. conclut par la négative.

R.-J. WEISSENBACH.

Préparation de l'antigène pour la réaction de Bordet-Wassermann. Antigène au jaune d'œuf, par E. PRINGAULT. *Comptes Rendus des Séances de la Société de Biologie*, séance du 17 avril 1920, p. 535.

P. emploie l'éther sulfurique au lieu de l'alcool utilisé comme solvant dans le procédé de Noguchi : son prix de revient est moindre, l'évaporation en est beaucoup plus rapide et la quantité de lipoides dissous est supérieure de 50 o/o.

Quand on ne possède pas d'appareil de Latapie, le broyage des organes est très laborieux. P. conseille dans ce cas l'emploi d'un produit riche en lipoides qui ne nécessite pas le broyage : le jaune d'œuf. Cet antigène réunit les qualités des divers extraits d'organes actuellement employés et donne les mêmes résultats.

R.-J. WEISSENBACH.

Sur l'appréciation numérique de l'intensité de la réaction de Bordet-Wassermann, par A.-D. RONCHÈSE. *Comptes Rendus de la Société de Biologie*, séance du 17 janvier 1920, p. 18.

Il est préférable d'exprimer le potentiel spécifique d'un sérum fortement positif par le nombre maximum de volumes de sérum fortement positif que l'on peut obtenir avec un volume de sérum syphilitique par mélange du sérum syphilitique avec un sérum normal.

R.-J. WEISSENBACH.

Des causes d'erreur dans la réaction de Wassermann, dues à l'antigène, par DUNUPT. *Comptes Rendus de la Société de Biologie*, séance du 10 janvier 1920, p. 2.

En employant l'antigène préparé avec le foie d'hérédo-syphilitique D. obtient 15 0/0 de plus de résultats positifs (en présence de sérum frais ou de sérum chauffé) qu'en utilisant l'antigène préparé avec du cœur de veau. D. montre que seule une enquête clinique sévère et judicieusement conduite peut démontrer si ces réactions positives sont légitimes, si, autrement dit, l'antigène foie d'hérédo est plus sensible tout en restant strictement spécifique.

R.-J. WEISENBACH.

2° Résultats cliniques.

Le contrôle du Wassermann dans le traitement de la Syphilis (The Wassermann control in the treatment of Syphilis), par SARGENT. *The American Journal of Syphilis*, avril 1920, p. 286.

Les conclusions de cet article sont établies sur les résultats obtenus chez 250 malades traités et suivis personnellement par S. Cette statistique paraît démontrer que :

1° La réaction de Wassermann est un excellent moyen de contrôle du traitement de la syphilis mais à condition d'être complétée par l'examen clinique du malade et par tous les renseignements concernant l'histoire de la maladie et son traitement ;

2° La syphilis primaire au début, donnant encore une réaction négative, réagit au traitement intensif d'une façon plus sûre et plus rapide, que la syphilis en voie de généralisation.

3° La syphilis primaire avec réaction positive ne peut être guérie par quelques injections d'arsénobenzol et quelques mois de traitement mercuriel, mais lorsqu'elle est traitée intensivement et longuement elle permet de poser un pronostic excellent.

4° Il est permis d'établir que de nombreux cas de syphilis secondaire et tertiaire soumis à des traitements arsenicaux et mercuriels de longue durée finissent par être apparemment guéris et donnent des réactions de Wassermann négatives.

5° Dans les syphilis héréditaires, on peut espérer rendre la réaction négative par des traitements arsenicaux et mercuriels longtemps prolongés.

6° Dans quelques rares cas de tabès au début, il est possible de rendre la réaction de Wassermann négative dans le sang et dans le liquide céphalo-rachidien.

S. FERNET.

Les contradictions du Wassermann envisagées au point de vue clinique (Wassermann contradictions considered from clinician's point of view), par WOLBARST. *New-York Medical Journ.*, 31 janv. 1920, p. 177.

W. émet l'opinion que toute réaction de fixation du complément dans la syphilis ou dans la blennorrhagie doit être pratiquée simultanément dans trois laboratoires différents, le sang des trois tubes provenant de la même prise et étant transmis dans les mêmes conditions. — Il résulte, en effet, de sa statistique que les sérologistes tombent d'accord dans 53 o/o des réactions de Wassermann et dans 42 o/o des réactions de fixation de la blennorrhagie.

On a donc la chance de trouver des résultats concordants dans 53 cas sur 100 seulement ! De plus, les résultats négatifs concordent plus souvent que les positifs.

S. FERNET.

REVUE DES LIVRES

Les maladies vénériennes. — La guérison de la syphilis, par le Prof. V. d'AMATO. 2 volumes de 274 et 350 pages illustrés. Edité par l'auteur, Rome, 1920.

Le premier volume est consacré à la blennorrhagie, au chancre mou, à la balano-postite érosive, aux végétations et à l'herpès génital. Toutes ces affections sont passées en revue avec détail et un grand luxe de figures; la documentation est très complète et les dernières méthodes de traitement sont soigneusement étudiées et critiquées. De plus l'auteur a pris soin de se mettre à la portée de tous; c'est donc un volume qui s'adresse aussi bien au médecin, qu'au public intéressé par ces questions.

Le second volume porte sur la syphilis et sa guérison par les nouveaux traitements perfectionnés; c'est un livre destiné aux médecins et aux malades, aussi l'auteur en a fait un guide pratique facile à lire et à comprendre. Tout ce qui a trait au laboratoire est très judicieusement étudié ou critiqué; l'auteur montre bien tous les progrès réalisés dans les dernières années par l'association des méthodes cliniques et biologiques. Il insiste surtout sur l'intérêt capital des traitements actifs et précoces et la possibilité d'obtenir souvent une guérison complète.

Ces deux volumes viennent à leur temps en guidant le médecin, en le mettant au courant des derniers perfectionnements d'examen et de traitement et également en instruisant le malade. Cette œuvre est essentiellement pratique et l'auteur peut être assuré du succès.

P. RAVAUT.

Syphilis, par Henry H. HAZEN. Un volume 647 pages, 160 figures (St-Louis: C. V. Mosby Company).

Traité de la syphilis comprenant quelques chapitres spéciaux faits par des auteurs plus particulièrement compétents dans certaines branches telles que :

Syphilis du système nerveux (Lind), syphilis oculaire (Greene), réaction de Wassermann (Craig), diagnostic radiographique (Swernigen), toxicologie et pharmacologie de l'Arsénobenzol (Schamberg), etc.

Un chapitre important de Fowler est consacré aux néphrites syphilitiques; une étude intéressante est faite sur les infections des glandes à sécrétion interne. Seule la question de prophylaxie paraît être

traitée avec moins de soin. — Ce livre constitue une étude des plus complètes de la syphilis tant au point de vue de sa description qu'au point de vue de toutes les questions qui s'y rattachent.

S. FERNET.

Pratique urologique pour médecins et étudiants (Urologisches praktikum für Ärzte und Studierende), par J. CONN, 1919.

Le traitement des maladies cutanées et sexuelles (Die Behandlung der Haut-und Geschlechtskrankheiten), par E. HOFFMANN, 1919.

Thérapeutique des maladies cutanées et vénériennes (Therapie der Haut-und venerischen Krankheiten), par J. SCHAFFER, 1919.

Ces 3 manuels ne diffèrent pas sensiblement des manuels d'avant 1914. Ils seront utiles au spécialiste désireux de connaître de nouvelles formules et de nouveaux produits.

Je trouve recommandé le traitement du lupus érythémateux par l'absorption interne du chlorhydrate de quinine suivie au bout de 10 minutes d'un badigeonnage local avec la teinture d'iode (Hollander).

Mention y est faite du silbersalvarsan et du sulfoxylate d'arsénobenzol comme antisyphilitiques nouveaux.

Mais il ne paraît pas qu'en Allemagne, non plus que chez nous, ces dernières années aient été marquées par des progrès sérieux dans la thérapeutique des dermatoses ou des maladies vénériennes.

Un de ces manuels offre une nouveauté singulière : à côté de chaque formule est indiqué le prix de la préparation.

CH. AUDRY.

Le Gérant : F. AMIRAULT.

